

**DIE WIRKUNG VON ALDOSTERON AUF DAS
PERIFOKALE HIRNÖDEM DES MENSCHEN**

Wolfgang Oettinger

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0005

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

AUS DEM INSTITUT FÜR CHIRURGISCHE FORSCHUNG

(Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel)

AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

(Prof. Dr. G. Heberer)

DIE WIRKUNG VON ALDOSTERON AUF DAS

PERIFOKALE HIRNÖDEM DES MENSCHEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Oettinger

aus

Esslingen

München 1975

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c. W. Brendel

Mitberichterstatter: Prof.Dr. A. Schrader

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.4.1975



Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	1
B Patientengut	5
1. Auswahl	5
2. Vorbehandlung	6
C Material und Methode	8
1. Klinische Parameter	8
2. Gewebsentnahmen	9
3. Bestimmungsmethoden	10
a) Wasser- und Elektrolytgehalt im Gewebe	10
b) Metabolite	10
c) Enzyme	11
d) Plasma- und Urinwerte	12
D Ergebnisse	13
1. Wasser- und Elektrolytgehalt im Gewebe	13
2. Metabolite	17
3. Enzyme	19
4. Na- und K-Konzentration sowie Osmolarität in Plasma und Urin	21
a) Plasma	21
b) Urin	23
5. Beobachtungen während des klinischen Verlaufs	25
E Diskussion	28
Bemerkungen zu Material und Methode	32
a) Patientengut	32
b) Das perifokale menschliche Hirnödem als Modell	32
1. Identifikation von Oedemgewebe	32
2. Beziehung zwischen Tumortyp und Hirnödem	33
c) Gewebsentnahme zur Metabolitbestimmung	34
Hirnödemtherapie unter dem Gesichtspunkt des Oedemtyps	35
Die Elektrolyt/Wasser-Beziehung in Rinde und Mark	38
Beziehung zwischen Energiestoffwechsel und Hirnödem	39
Metabolite und Enzyme als Parameter des cerebralen Energiestoffwechsels	40
Metabolitstatus in der perifokalen Hirnrinde des Menschen nach Aldosteron	41
Enzymaktivierung als indirekter Nachweis einer biologischen Wirkung von Aldosteron auf das ZNS	44
Veränderungen im Plasma der Patienten	46
a) Na- und K-Konzentration	46
b) Osmolarität	48

Befunde im 24-h-Urin der Patienten	49
Das Escapephänomen bei neurochirurgischen Patienten	51
Das Verhalten des Blutdruckes während der Aldosteron- behandlung	54
Schlußfolgerung	56
F Zusammenfassung	57
G Literaturverzeichnis	59

A. Einleitung

Das Hirnödem ist nach wie vor eine der gefährlichsten Komplikationen im Verlauf neurologischer, neurochirurgischer und traumatologischer Krankheitsbilder. Als auslösende Ursachen stehen metabolische Störungen, cerebrovasculäre Erkrankungen, Tumoren, Schädelhirnverletzungen und größere neurochirurgische Eingriffe im Vordergrund.

Trotz dieser vielfältigen Aetiologie hat das Hirnödem ein gemeinsames Kennzeichen: Es ist charakterisiert durch eine pathologische Anreicherung von Flüssigkeit im Gewebe, die je nach Oedemtyp den intra- oder extrazellulären Raum bevorzugt und sich insbesondere durch einen unterschiedlichen Na-Gehalt auszeichnet (63).

Der Na-Reichtum der Oedemflüssigkeit bestimmt im wesentlichen deren osmotische Aktivität. Dadurch wird das im Gewebe pathologisch vermehrte Na neben dem Wassergehalt ein therapeutisch besonders zu berücksichtigender Parameter (57, 91, 90).

Aldosteron ist wegen seiner Na- und Wasser retinierenden Wirkung als pathogenetischer Faktor bei der Entstehung peripherer Oedeme bekannt (123, 105). Wie diese, so läßt sich auch das Hirnödem durch Aldosteronantagonisten günstig beeinflussen (102). Daraus könnte der Schluß gezogen werden, daß Aldosteron auch an der Pathogenese des Hirnödems beteiligt sei.

Im Tierexperiment zeigte sich jedoch, daß z. B. das traumatische Hirnödem nur unter der Voraussetzung intakter Nebennieren mit Aldosteronantagonisten zu behandeln war, während Aldosteron selbst die Entwicklung des traumatischen Hirnödems bei intakten wie nebennierenlosen Tieren verhinderte oder erheblich reduzierte (11). Der Einfluß von Spirolacton auf das Hirnödem wurde daher folgerichtig als indirekte Aldosteronwirkung interpretiert (11, 98) d. h. der günstige Effekt von Spirolacton beim traumatischen Hirnödem intakter Tiere wurde mit einer spirolacton-induzierten Aldosteron-Mehrsekretion erklärt.

Experimentelle und klinische Untersuchungen (98, 38, 14) konnten diese Hypothese bestätigen und sprachen außerdem dafür, daß die günstige Beeinflussung des Hirnödems durch Aldosteronantagonisten mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Aldosteroneffekt im Hirngewebe zurückzuführen ist.

Für die Oedembildung ist nach Reulen et al. u. a. auch eine Störung des aktiven Na-Transportes an der Zellmembran von entscheidender Bedeutung (90, 91). Es läge daher im Interesse einer kausalen Hirnödemtherapie, gestörte, energieabhängige Transportmechanismen wieder in Gang zu setzen. Für Aldosteron ist eine stimulierende Wirkung auf den Na-Transport nachgewiesen worden. Nach Edelman et al. und Kirsten et al. aktiviert Aldosteron über die Induktion verschiedener Enzyme des Citratzyklus (35) den Energiestoffwechsel, woraus eine Beschleunigung des aktiven Na-Transportes resultiert (60).

Die Stimulation des Na-Transportes auf der einen Seite und die womöglich damit in Zusammenhang stehende protektive Wirkung gegen das Hirnödem andererseits - diese beiden, tierexperimentell begründeten, Aspekte einer biologischen Wirkung von Aldosteron bilden die theoretische Basis der vorliegenden Untersuchung.

In der vorliegenden Arbeit soll am klinischen Modell des perifokalen Hirnödems geprüft werden, ob Aldosteron zur Behandlung des menschlichen Hirnödems ebenfalls geeignet ist, und ob es gegebenenfalls Vorteile gegenüber herkömmlichen Methoden mit sich bringt.

Zur Beurteilung des Therapieerfolges dienen in erster Linie der Na- und Wassergehalt von Gewebeproben, welche aus der Perifokalzone menschlicher Großhirntumoren intraoperativ gewonnen wurden.

Darüber hinaus wurde versucht, eine Beziehung zwischen Energiestoffwechsel und den Hirnödemparametern herzustellen, wozu die labilen Metabolite (ATP, ADP, AMP, CP, Laktat und Pyruvat) bestimmt wurden.

Schließlich wurde das wertvolle, intravital gewonnene, menschliche Probenmaterial auch für die Aktivitätsmessungen von bestimmten Enzymen des Citratzyklus verwendet, welche in typischen Aldosteron- Zielorganen (Niere, Harnblase) durch das Mineralcorticoid induzierbar sind. Diese Bestimmungen dienen jedoch nicht der Beurteilung der Hirnödembehandlung, sondern sollten erste Hinweise erbringen, ob Aldosteron eventuell unmittelbar im menschlichen Hirngewebe biologisch aktiv ist,

worauf entsprechende Befunde bei adrenalektomierten Ratten schließen lassen (14) .

Parallel zu diesen analytischen Bestimmungen wurde der klinisch-neurologische Zustand der Patienten erfaßt und protokolliert.

B. Patientengut

1. Auswahl

55 neurochirurgische Patienten, die sich wegen eines Großhirntumors einer Operation unterziehen mußten, wurden in zwei Kollektive unterteilt:

25 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren (10 weibliche, 15 männliche) dienten als Kontrollgruppe. Sie erhielten praeoperativ keine entwässernden Medikamente, weder Saluretika, hyperosmolare Lösungen noch Steroide. Die zweite Gruppe, bestehend aus 30 Patienten (14 weibliche und 16 männliche) wurde mit Aldosteron vorbehandelt.

Die Patienten wurden in Zusammenarbeit mit den Neurochirurgen der Neurochirurgischen Klinik der Universität München für diese Studie ausgewählt.

Kriterien der Auswahl waren insbesondere der klinische Zustand des Patienten, Lokalisation und wahrscheinliche Art-diagnose des Tumors. Nach dem Ausschluß von Vorerkrankungen, der sich vor allem auf Leber- und Nierenleiden sowie Erkrankungen des cardiovasculären und endokrinen Systems erstreckte, sollte der klinische Zustand des Patienten eine 4-tägige Vorbehandlungsperiode (einschließlich eines Kontrolltages) zulassen. Der Tumor sollte nach ausführlicher klinischer Untersuchung und neuroradiologischer Abklärung hirneigen oder eine Metastase sein. Die Lokalisation des Tumors war insofern von Bedeutung, als nur dort eine Gewebsentnahme möglich war, wo aus operationstechnischen Gründen ohnehin Gewebe entfernt werden mußte.

Tab. 1 zeigt die histopathologischen Diagnosen der gefundenen Operationspräparate und ihre Verteilung in beiden Kollektiven:

Tab. 1:

Aldosteron-Gruppe	Histolog. Diagn. ⁺	Kontrollkollektiv
9	Metastasen	4
7	Glioblastome	10
6	Gliome	4
2	Sarkome	2
5	Meningeome	4
1	Encephalomalacie	1

2. Vorbehandlung

Am ersten Tag der präoperativen Überwachung wurden die Patienten klinisch untersucht, Na und K im Plasma und dem 24-h-Urin unter Kontrollbedingungen bestimmt.

Anschließend erhielten die Patienten an den drei präoperativen Tagen, am Op.-Termin und an den zwei postoperativen Tagen 10 mg Aldosteron⁺⁺/die. Am 3. postoperativen Tag wurde die Dosis in der Regel auf die Hälfte reduziert, wenn es der klinische Zustand des Patienten erlaubte.

Zu Beginn der Studie wurden unter Berücksichtigung des Körper-

+ Abtlg. für Neuropathologie (Vorst.: Prof. Dr. O. Stochdorph)
am Patholog. Institut der Universität München

++ Aldocorten, Fa. Ciba.

gewichtetes 2 Patienten mit 5 mg/die und zwei weitere mit 15 mg/die vorbehandelt. Im weiteren Verlauf erhielt jedoch jeder Patient täglich 10 mg. Damit war in jedem Fall ein Dosisbereich von ca 150-200 μ g/kg Körpergewicht gewährleistet.

Nicht immer konnte der Vorbehandlungsplan genau eingehalten werden: Wegen Dringlichkeit der Operation standen in drei Fällen nur 2 Vorbehandlungstage zur Verfügung, während durch mehrmaligen Aufschub des Op.-Termins längere Vorbehandlungsperioden notwendig wurden. In drei Fällen 4 Tage, in vier 5, in zwei 6 und in drei Fällen 7, 8, bzw. 9 Tage. Die Applikation erfolgte intramuskulär in 2 Einzeldosen.

C. Material und Methoden

1. Klinische Parameter

Als entscheidende klinische Parameter galten die Bewußtseinslage sowie neurologische Symptome motorischer oder sensibler Art. Hinsichtlich der Vigilanz der Patienten wurde unterschieden zwischen "voll ansprechbar", "somnolent", "stuporös" oder "komatös". Die Statomotorik der Patienten wurde daran gemessen, wie sie der Aufforderung zu einfachen Übungen nachkamen.

Zu einer eher "quantitativen" Beurteilung des postoperativen Verlaufs wurde die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation herangezogen.

Zur Überwachung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes wurden täglich die Konzentrationen von K^+ und Na^+ im Plasma und 24-h-Urin sowie die Urinvolumina gemessen und die Osmolarität dieser Flüssigkeiten bestimmt.

Der Blutdruck wurde einmal täglich im Liegen nach Riva-Rocci gemessen. Zur Kontrolle des Körpergewichtes begaben sich die Patienten präoperativ, soweit dies möglich war, morgens nüchtern auf die Stationswaage.

In Ergänzung der klinischen Parameter wurde während der Aldosteronbehandlung mehrmals prä- und postoperativ aus dem Kapillarblut der Fingerbeere der Säure-Basen-Status nach der

Methode von ASTRUP⁺ ermittelt.

2. Gewebsentnahme

Die Patienten wurden nach intravenöser Barbiturat⁺⁺-einleitung endotracheal intubiert und in O₂/N₂O-Halothan-Kombinationsnarkose kraniotomiert. Unmittelbar nach Eröffnung der Dura wurden die Gewebeproben aus dem perifokalen Großhirnrindenareal entnommen. Dieser Bezirk gab sich an einem Konturverlust der Hirnwindungen, durch eine dem Tumor eigene Färbung oder Konsistenz oder am Verlauf pathologischer Gefäße zu erkennen. Zuerst wurde mit einer von Schmiedek et al. (101) entwickelten Kryostanze eine Gewebprobe aus der Hirnrinde entnommen, die zur Bestimmung der labilen Metabolite verwendet wurde. Danach wurden mit Skalpell und Faßzange nach Möglichkeit je zwei Proben aus Rinde und Mark exstirpiert zur Bestimmung des Wasser- und Elektrolytgehaltes im Gewebe und der Aktivität von Enzymen. Jede einzelne Probe hatte ein Gewicht von ca 100 mg.

+ ASTRUP MICRO EQUIPMENT, Radiometer Copenhagen

++ Pentothal, Fa. Abbot.

3. Bestimmungsmethoden

a) Wasser- und Elektrolytgehalt im Gewebe

Der Wassergehalt ergab sich nach Trocknung der Proben im Trockenschrank bei 110 °C bis zur Gewichtskonstanz aus der Differenz zwischen Frisch- und Trockengewicht.

Zur Bestimmung des Na- und K-Gehaltes im Hirngewebe wurde das getrocknete Gewebe gemörsernt und mit 10 %iger Trichloressigsäure (1 ml/10 mg Gewebe) über mehrere Tage unter Luftabschluß extrahiert. Aus dem Extrakt wurden nach geeigneter Verdünnung die Elektrolyte flammenphotometrisch bestimmt.⁺ Neben dem Elektrolytgehalt im Trockengewebe (K_{TG}) interessierte auch noch die Konzentration im Frischgewebe (K_{FG}), die nach folgender Gleichung errechnet wurde:

$$K_{FG} = \frac{K_{TG} \times (100 - H_2O(\%))}{100} \quad (\text{mval/kg FG})$$

Die durch die Behandlung erzielte Volumenverminderung ergab sich aus (117):

$$\Delta V = \frac{\Delta H_2O(\%) \times 100}{(100 - H_2O(\%))} (\%)$$

b) Metabolite

Die für die Bestimmung der Metabolite vorgesehenen Gewebeproben wurden bis zur Messung bei -60 - -70 °C aufbewahrt. Zur Messung wurden sie unter flüssigem Stickstoff gemörsernt, anschließend mit 6%-iger Perchlorsäure enteiweißt und 10 Minuten

⁺ Flammenphotometer EPPENDORF, Fa. NETHELER und HINZ

bei 10 000 UpM und -10 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde mit K_2CO_3 neutralisiert. Nach Abzentrifugieren des dabei ausfallenden $KClO_4$ diente der Überstand zur Bestimmung der Metabolite im enzymatisch-optischen Test⁺.

Im Extrakt wurden Adenosintriphosphat (ATP) und Creatinphosphat (CP) nach Lamprecht und Stein (21) bestimmt, Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) nach Adams (21), Lactat (L) nach Hohorst (21) und Pyruvat (P) nach Bücher (21). Der Lactat/Pyruvatquotient wurde aus den Lactat- und Pyruvatkonzentrationen rechnerisch ermittelt, das Energy-Charge-Potential nach Atkinson (8) wie folgt:

$$ECP = \frac{(ATP) + 0,5 (ADP)}{(ATP) + (ADP) + (AMP)}$$

c) Enzyme

Die aus Rinde und Mark gewonnenen Gewebeproben für die Messung von Enzymaktivitäten wurden sofort nach Entnahme in einem eisgefüllten Dewargefäß ins Labor überführt. Anschließend wurden die Gewebeproben bei 0 °C in isotonem Saccharosepuffer⁺⁺ homogenisiert⁺⁺⁺ und zweimal bei 20 000 UpM zentrifugiert.

⁺ Biochemische Reagenzien: Fa. C.F. Boehringer, Mannheim; Photometer Eppendorf, Fa. Netheler und Hinz, Hamburg

⁺⁺ 0,25 M-Saccharose, 10 mM TRAP-Puffer, 1 mM EDTA,

zu 100 ml dieses Puffers: 0,4 ml 10 mM-Succinat, 1ml 10mM ATP

⁺⁺⁺ Potter Elvehjem

Vor einer erneuten, wiederholten Extraktion in hypertonem Phosphatpuffer⁺ wurde das Zentrifugat in flüssigem Stickstoff gemörsert.

Die Überstände von allen Zentrifugationen wurden vereinigt und direkt zur Aktivitätsmessung im optisch-kinetischen Test⁺⁺ verwendet. Sämtliche Enzyme wurden bei 25 °C gemessen. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und die Malatdehydrogenase (MDH) wurden nach Bergmeyer und Bernt (21) bestimmt. Nach E. Schmidt erfolgte die Messung der Glutamatdehydrogenase (GLUDH) (21), die Aktivität der Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase (GAPDH), die der NADP-abhängigen Isocitratdehydrogenase (NADP-IDH) und die des Condensing Enzyme (CE) wurden nach den von Bergmeyer, Garwehn und Graßl (21) beschriebenen Methoden gemessen.

d) Plasma- und Urinwerte

Die Elektrolytkonzentrationen in Plasma und Urin wurden nach Verdünnung des Plasmas um den Faktor 1:20 für K und 1:200 für Na, sowie nach Verdünnung des Urins um 1:100, flammenphotometrisch bestimmt. Die Osmolarität in Plasma und Urin wurde durch Gefrierpunktserniedrigung mit dem Halbmikroosmometer der Fa. Knauer⁺⁺⁺ gemessen.

⁺ 0,181 g (KH_2PO_4) + 0,9501 g ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) ad 100.

⁺⁺ Biochemische Reagenzien: Fa. C.F. Boehringer, Mannheim

⁺⁺⁺ Fa. Knauer, Berlin

D. Ergebnisse

1. Wasser- und Elektrolytgehalt im Gewebe.

Analysen aus dem perifokalen Hirngewebe der untersuchten Patienten ergaben hinsichtlich des Wassergehaltes folgende Befunde:

In Ödematöser Hirnrinde von nicht vorbehandelten Patienten wurde ein Wassergehalt von $81,81 \pm 0,3$ % des Frischgewichts und im Mark von $79,95 \pm 0,9$ % gefunden.

Durch die Behandlung mit Aldosteron konnte der Wassergehalt in der Hirnrinde auf $80,59 \pm 0,1$ % und im Mark auf $76,12 \pm 0,9$ % gesenkt werden.

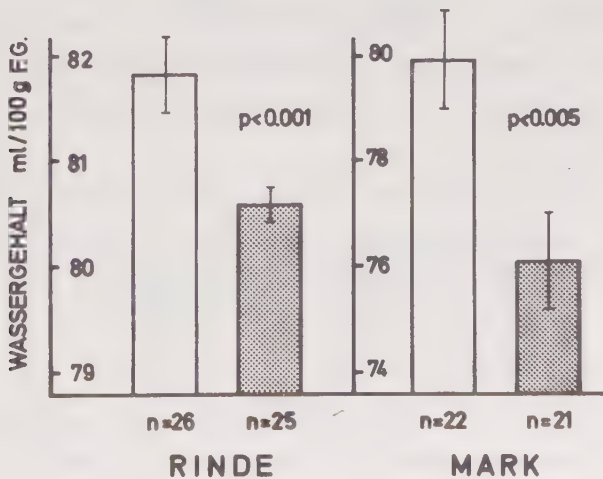


Abb. 1 Wassergehalt in der Hirnrinde und im Mark ohne (weiße Säulen) und nach Vorbehandlung mit Aldosteron (dunkle Säulen).

Der Reduktion des Wassergehaltes entspricht in der Hirnrinde eine Volumenverminderung von 6,3 % und im Mark von 16,3 % des Kontrollwertes. Die gefundenen Unterschiede sind in der Hirnrinde mit $p < 0,001$ und im Mark mit $p < 0,005$ signifikant (vgl. Abb. 1).

Aldosteron führte jedoch nicht nur zu einer Elimination von Oedemwasser aus dem Gewebe, sondern auch zu einer signifikanten Verminderung des Na-Gehaltes im Hirngewebe.

Bei unbehandelten Patienten wurden in der Hirnrinde $317,1 \pm 9$ mval Na/kg Trockengewicht gemessen und im Mark $430,9 \pm 22$ mval Na/kg TG. Nach Aldosteron war dagegen der Na-Gehalt der Hirnrinde auf $281,7 \pm 9$ und im Mark auf $354,8 \pm 26$ mval Na/kg TG. vermindert. Die Unterschiede sind in der Hirnrinde mit $p < 0,005$ und im Mark mit $p < 0,05$ signifikant.

Da Referenzwerte aus gesundem menschlichem Hirngewebe nicht zur Verfügung stehen, kann nicht exakt beurteilt werden, wieweit diese nach Aldosteronbehandlung erhobenen Befunde den "Normalwerten" entsprechen.

Reulen und Mitarbeiter (88) ermittelten bei neurochirurgischen Patienten in fokusfermem Hirngewebe, das nachweislich nicht durch Oedem geschädigt war, folgende Wasserwerte:

Rinde: $81,14 \pm 0,76$ (% FG)

Mark: $76,65 \pm 0,82$ (% FG)

Ein Vergleich der eigenen Werte nach Aldosteronbehandlung zeigt eine gute Übereinstimmung mit diesen "Normalwerten":

Rinde: $80,59 \pm 0,1$ (% FG)

Mark: $76,12 \pm 0,9$ (% FG)

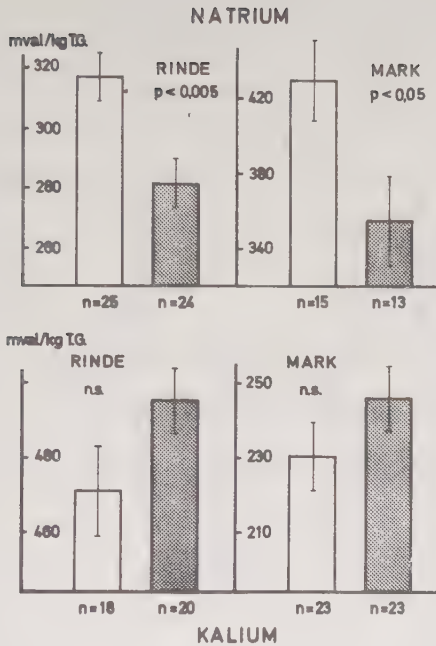


Abb. 2

Na- und K-Gehalt (bezogen auf Trockengewicht) in Hirnrinde und -mark von Kontrollpatienten (weiße Säulen) und nach Vorbehandlung mit Aldosteron (dunkle Säulen).

In derselben Arbeit von Reulen et al. (88) wird beim menschlichen Hirnödem eine enge Korrelation der beiden Oedemparameter Na- und Wassergehalt im Gewebe nachgewiesen. Diese Beziehung konnte auch in dieser Untersuchung erneut bestätigt werden.

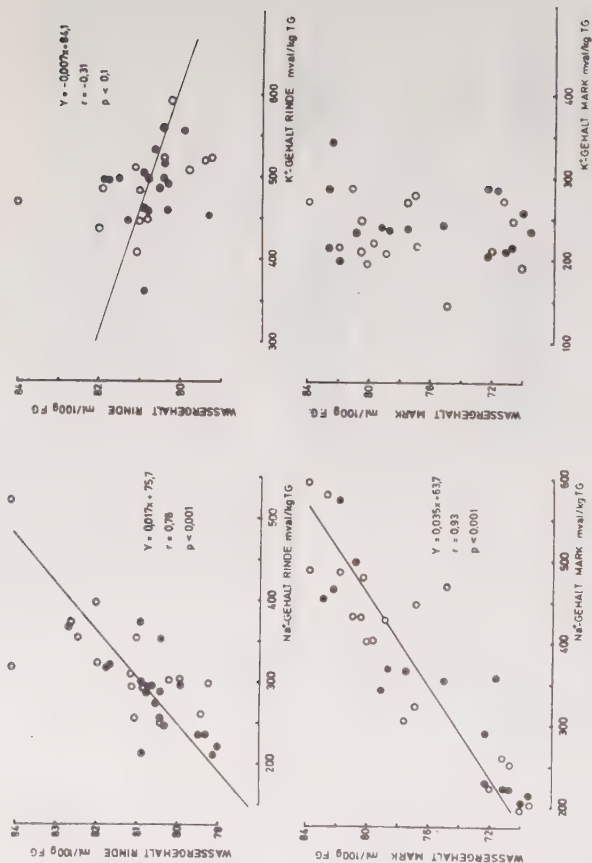


Abb. 3

Regressionsanalysen von Gewebswasser- und Na-, K-Gehalt in grauer und weißer Substanz (offene Kreise = Kontrollpatienten, Punkte = aldosteronbehandelte Patienten).

Die in Abb. 3 wiedergegebenen Regressionen zwischen Gewebs-Na und -Wassergehalt sind sowohl für die graue als auch für die weiße Substanz mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Dagegen war für die Beziehung zwischen K-Gehalt im Gewebe und Wassergehalt weder in der Rinde noch im Mark eine signifikante Korrelation nachzuweisen.

2. Metabolite

Die labilen Metabolite ATP, ADP, AMP, CP, Lactat und Pyruvat wurden in der perifokalen Hirnrinde der Patienten bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Tab. 2 wiedergegeben.

Unter den energiereichen Phosphatestern ATP, ADP und CP, für AMP und Lactat sowie für die Summe aus den Adeninnucleotiden ATP/ADP/AMP, den ATP-Quotienten und das ECP ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen unbehandelten und behandelten Patienten.

Dagegen war das Pyruvat in der Aldosterongruppe mit $p < 0,05$ auf 52 % des Kontrollwertes vermindert. Die Pyruvatkonzentration in der Hirnrinde unbehandelter Patienten betrug $0,29 \pm 0,04$, die der behandelten $0,15 \pm 0,02$ $\mu\text{MOL/g}$ Frischgewicht. Als Folge davon war der L/P-Quotient in der Aldosterongruppe trotz unveränderter Lactatkonzentration geringfügig erhöht.

Tab. 2

Labile Metabolite aus der perifokalen menschlichen Großhirnrinde ohne und nach Behandlung mit Aldosteron.

($\mu\text{Mol/g}$)	CP	ATP	ADP	AMP	Σ	ATP/ADP	Lac.	Pyr.	L/P	ECP
Frishgew.										
KONTROLLEN (n=20)	3,30 +0,34	1,68 +0,07	0,65 +0,07	0,29 +0,06	2,69 +0,08	3,30 +0,39	4,24 +0,74	0,29 +0,04	16,5 +3,0	0,77 +0,02
ALDOSTERON (n=14)	3,34 +0,17	1,68 +0,09	0,67 +0,08	0,48 +0,12	2,88 +0,2	2,9 +0,36	3,57 +0,46	0,15 ⁺ +0,02	22,6 +4,5	0,76 +0,02

+p < 0,05

$$\Sigma = \text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}$$

$$\text{L/P} = \text{Lactat} : \text{Pyruvat}$$

$$\text{ECP} = \frac{(\text{ATP} + 0,5 \text{ ADP})}{(\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP})}$$

3. Enzyme

Die im Gewebe bestimmten Enzyme stammen aus der Glykolyse und dem Citratzyklus.

Bei der GAPDH, dem Condensing Enzyme, der GLUDH und der GOT handelt es sich um mitochondriale Enzyme. Dagegen ist bei der Bestimmung der NADP-IDH (47) und der MDH (33) zu berücksichtigen, daß sich die gefundenen Werte aus mitochondrialen und cytoplasmatischen Anteilen zusammensetzen.

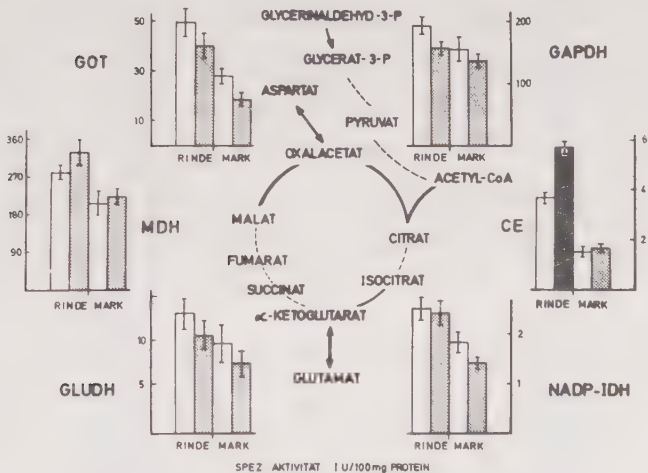


Abb.4

Aktivität von den Enzymen aus Glycolyse und Citratcyklus GAPDH,CE,NADP-IDH,GLUDH,MDH und GOT in Hirnrinde und Markgewebe vorbehandelter (schraffierte Säulen) und nicht vorbehandelter Patienten. Die gefundenen Werte sind jeweils in einen Maßstab eingezeichnet, dessen Einheit auf der Ordinate 1 IU/100 mg Extraktprotein entspricht. Zur Orientierung über die Stellung der untersuchten Enzyme dient das wiedergegebene Schema des Intermediärstoffwechsels. Die Enzym-Substrat-Zuordnung ist jeweils durch ausgezogene Linien und Pfeile hervorgehoben. Der Anstieg des CE ist mit $p < 0,01$ signifikant. (n=15)

Eigene Befunde im Vergleich zu Enzymmustern von Hirngewebe aus der Literatur

(IU/100 mg Protein)

<u>Gewebe</u>	<u>Kollektiv</u>	<u>NADP-IDH</u> IU Index	<u>CE</u> IU Index	<u>GLUDH</u> IU Index	<u>MDH</u> IU Index	<u>GO⁷</u> IU Index	<u>GAPDH</u> IU Index
Hirnrinde (Mensch)	Schmidt	4,9 1	—	24,9 5,1	710 144	123 25	420 86
	Kontrolle	2,5 1	3,7 1,5	12,7 5,1	297 119	50 20	193 77
	Aldosteron	2,4 1	5,6 2,3	10,5 4,4	325 135	40 16	156 65
Hirnmark (Mensch)	Schmidt	7,8 1	—	18,9 2,4	508 65	76 10	568 73
	Kontrolle	1,8 1	1,5 0,8	9,6 5,3	208 116	28 16	156 87
	Aldosteron	1,3 1	1,6 1,2	7,4 5,7	218 168	19 14	134 103

Die Ergebnisse wurden Befunden aus einer vergleichbaren Untersuchung von Schmidt et al. (104) gegenübergestellt. Die Tabelle dient der Demonstration von im menschlichen Hirngewebe vorliegenden Enzymmustern. Zum Vergleich der Enzymproportionen werden neben den Absolutwerten (IU/100 mg Extraktprotein) als Index Verhältniszahlen angegeben, die sich jeweils auf die Aktivität der NADP-IDH = 1 beziehen.

Die Ergebnisse sind in Tab. 3 und Abb. 4 zusammengefaßt. Sie sind nicht nur für den Nachweis einer biologischen Wirkung von Aldosteron im ZNS interessant, sondern auch im Hinblick auf die im menschlichen Hirngewebe vorliegenden Enzymmuster. Eine vergleichbare Untersuchung an menschlichem Hirngewebe wurde von E. und F. Schmidt bisher nur an Sektionsgut durchgeführt. Die Gegenüberstellung der Befunde in Tab. 3 zeigt vor allem in der Hirnrinde eine gute Übereinstimmung in den Aktivitätsproportionen, die aus den neben den Absolutwerten angegebenen Indices hervorgehen. Unterschiede in den Absolutzahlen dürften methodisch begründet sein (104).

Hinsichtlich einer Aldosteronwirkung auf die untersuchten Enzyme hat sich nur ein herausragender Befund ergeben. In der Hirnrinde kommt es nach Aldosteron zu einer signifikanten Steigerung der Aktivität des Condensing Enzyme von $3,7 \pm 0,3$ auf $5,6 \pm 0,5$ IU/100 mg Extraktprotein.

4. Na- und K-Konzentrationen sowie Osmolarität in Plasma und Urin

a) Plasma

Im Plasma der Patienten ließ sich folgende Reaktion auf die Zufuhr von Aldosteron erkennen: Einer signifikanten Abnahme der K-Konzentration von $3,81 \pm 0,06$ auf $3,37 \pm 0,08$ mval/l ($p < 0,005$) zum Op.-Termin stand ein nicht signifikanter Anstieg der Na-Konzentration von $140,0 \pm 0,9$ auf $142,1 \pm 0,8$ mval/l während der Vorbehandlungsperiode gegenüber.

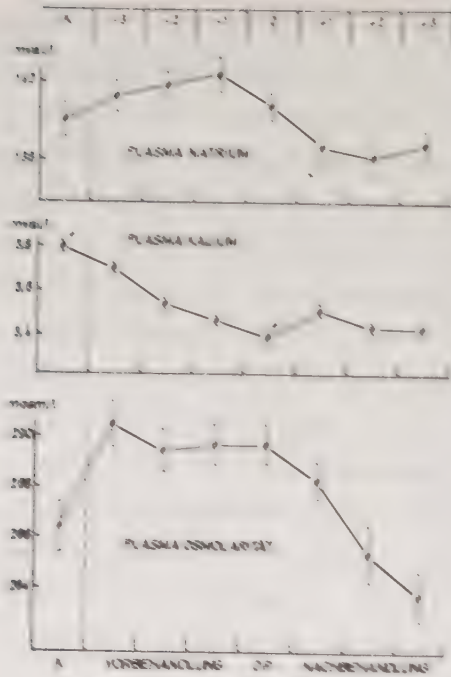


Abb.5

Na- und K-Konzentration sowie die Osmolarität im Plasma der aldosteronbehandelten Patienten am Kontrolltag und während der Vor- und Nachbehandlungsperiode. (n=15) ($p < 0,005$)

Gleichzeitig war bis zum Op.-Termin eine kontinuierliche Zunahme der Plasmaosmolarität festzustellen. Der Kontrollwert betrug $288,4 \pm 1,8$. Der Maximalwert während der Vorbehandlung betrug $290,5 \pm 1,6$ mosmol/l. (Vergl. Abb.3)

In der postoperativen Phase fiel die Na-Konzentration im Plasma parallel zur Osmolarität; während die K-Konzentration auf einen gegenüber dem Ausgangswert verminderten Niveau verblieb (Abb.5).

b) Urin

Wie in Abb.6 deutlich wird, kam es präoperativ bei den mit Aldosteron vorbehandelten Patienten gegenüber den Kontrollen zu einer ausgeprägten Na-Retention bei gleichzeitig vermehrter Kaliurese.

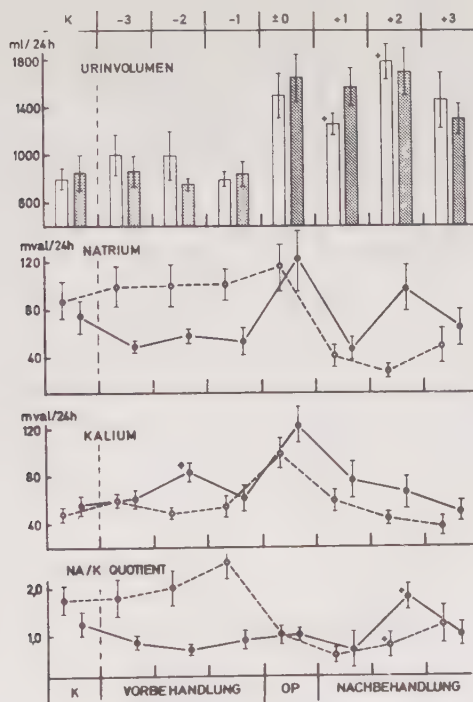


Abb.6

Urinvolumen, Na- und K-Ausscheidung innerhalb 24h von Kontrollen (weiße Säulen, offene Kreise) und während Aldosteronbehandlung (dunkle Säulen, Punkte). Kontrollmessungen beider Kollektive wurden am 4.präoperativen Tag (K) vorgenommen. Der Na/K-Quotient des 24-h-Urins ist im unteren Abschnitt der Abb. wiedergegeben. (n=10, *p<0,05)

K⁺, Na⁺ und Osmolarität im 24-h-Urin von Patienten vor und nach Hirnoperation

<u>Kollektiv</u>		<u>Präoperativ</u>	<u>Postoperative Änderung in (%) des präoper. Wertes</u>			
			<u>Operation</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>	<u>3.Tag</u>
K A L I U M	Shenkin et al.	48,3 mval/24h	123%	95%	93%	95%
	Kontrolle	51,5 mval/24h	192 $\pm$ 26%	115 $\pm$ 17%	115 $\pm$ 30%	72 $\pm$ 18%
	Aldosteron	67,9 mval/24h	153 $\pm$ 22%	111 $\pm$ 24%	97 $\pm$ 19%	71 $\pm$ 15%
N A T R I U M	Shenkin et al.	43,9 mval/24h	17%	22%	—	21%
	Kontrolle	96,0 mval/24h	108 $\pm$ 25%	42 $\pm$ 10%	28 $\pm$ 6%	50 $\pm$ 16%
	Aldosteron	49,2 mval/24h	196 $\pm$ 37%	88 $\pm$ 27%	198 $\pm$ 43%	130 $\pm$ 32%
OSMOLARITÄT	Shenkin et al.	698 mosm/l	103%	98%	72%	84%
	Kontrolle	755 mosm/l	84 $\pm$ 7%	84 $\pm$ 9%	81 $\pm$ 7%	87 $\pm$ 4%
	Aldosteron	728 mosm/l	87 $\pm$ 8%	80 $\pm$ 6%	85 $\pm$ 9%	90 $\pm$ 7%

Na- und K-Ausscheidung im 24-h-Urin am Op-Tag und in der postoperativen Phase, sowie Urinosmolarität in Prozent, bezogen auf die präoperativen Ausgangswerte von Kontrollpatienten und nach Aldosteronbehandlung. Zum Vergleich sind entsprechende Angaben von Shenkin et al. (103) wiedergegeben, dessen Patienten nicht spezifisch vorbehandelt wurden

Am Operationstag selbst war bei beiden Kollektiven eine erhebliche Zunahme der Diurese zu beobachten. Dabei unterschieden sich Urinvolumina und Na-Ausscheidung nur unwesentlich, während die Kaliurese der mit Aldosteron behandelten Patienten die der Kontrollen am Operationstermin wie im weiteren postoperativen Verlauf deutlich übertraf. (Abb.6).

Für die postoperative Phase ist ferner bemerkenswert, daß trotz Fortdauer der Aldosteronmedikation die behandelten Patienten mehr Na ausschieden als die Kontrollpatienten. Die mit Aldosteron behandelten Patienten zeigen bereits am 2. postoperativen Tag einen Anstieg des Na/K-Quotienten im Urin von $0,7 \pm 0,1$ auf $1,7 \pm 0,4$. Dagegen sprechen die Urinbefunde der Kontrollpatienten für eine über die drei postoperativen Tage anhaltende vermehrte Na-Retention (Abb. 6, Tab. 4). Ein weiteres Anzeichen eines postoperativen Aldosteronismus der Kontrollen ist in der deutlichen Zunahme der Kaliurese zu sehen (Tab.4).

5. Beobachtungen während des klinischen Verlaufes

Trotz der Schwierigkeit, klinische Eindrücke zu objektivieren, zeigen sich besonders im postoperativen Verlauf der vorbehandelten Patienten Unterschiede gegenüber dem Kontrollkollektiv. Durch den Eingriff bedingte Komplikationen wie Bewußtseinsstörungen, motorische und sensible Ausfälle oder cerebrale Krampfanfälle waren in wesentlich geringerem Ausmaß zu beobachten, die Notwendigkeit zusätzlicher entwässernder Maßnahmen weit seltener gegeben.

Die Therapie ergab klinisch keinen Hinweis auf ernste Nebenwirkungen. Die Aldosteronbedingte Salz- und Wasserretention führte bei den Patienten zwar zu mäßigen Gewichtszunahmen, die im Mittel 2 kg nicht überstiegen.

Offensichtlich führt die retinierte Flüssigkeit nicht zur Entwicklung peripherer Oedeme. Es ergab sich jedenfalls klinisch während der gesamten Behandlungsdauer kein Anhalt dafür.

Die Tendenz zur metabolischen Alkalose als Folge einer vermehrten H-Ionen-Ausscheidung ist als typische Nebenwirkung der Mineralcorticoidmedikation anzusehen (28, 56). Im eigenen Kollektiv ist sie nur mäßig ausgeprägt. Wie Tab. 5 zeigt, herrscht in den ersten Stunden nach der Operation eher eine leichte Neigung zur respiratorischen Acidose vor.

Tab. 5:

Säure - Basen - Status während der Aldosteronbehandlung

	4. - 2. praeoper. Tag	1-4 Stunden postoperativ	1. postoperativer Tag
pH (-log H ⁺)	7.45 7.41 - 7.51	7.39 7.34 - 7.44	7.45 7.40 - 7.48
pCO ₂ (mm Hg)	40 37 - 41	45 37 - 62	41 31 - 45
BE (mval/l)	+3,6 +1 - +9	+1,5 -5 - +7	+4 -1 - +8

In der Tab. sind jeweils die Mittelwerte und die zugehörigen Extremwerte angegeben. (n=10)

Die tägliche Kontrolle des Blutdruckes brachte auch keine Hinweise für eine Blutdrucksteigerung der Aldosteron-Patienten. In keinem Fall konnte eine auf Aldosteron zurückzuführende Veränderung des Blutdruckes der Patienten beobachtet werden. Zur Demonstration dieses Sachverhaltes sind in Tab.6 die durchschnittlichen Mitteldrucke der Patienten wiedergegeben.

Tab.6

	Kontroll-	V o r b e h a n d l u n g			intra
	tag	1.Tag	2.Tag	3.Tag	operationem
n=21					
	104,1	100,5	100,6	97,6	102,4
	<u>+2,8</u>	<u>+2,8</u>	<u>+3,2</u>	<u>+2,2</u>	<u>+2,5</u>
		——— A l d o s t e r o n ———			

Auf die Darstellung der Blutdruckveränderungen während der postoperativen Phase wurde verzichtet, da angenommen werden muß, daß die Operation selbst den Blutdruck folgenschwerer beeinflusst als die Aldosteronbehandlung.

E. Diskussion

Nach Klatzo (63) lassen sich bei der Entstehung des Hirnödems zwei grundsätzlich verschiedene Mechanismen unterscheiden. Einmal führt eine Schädigung der Kapillarendothelien zu einer Öffnung der Bluthirnschranke und zum Austritt einer plasmaähnlichen Oedemflüssigkeit, die sich vorwiegend im extrazellulären Raum anreichert. Es kommt zur Ausbildung eines sogenannten vasogenen Hirnödems. Dieses würde dem herkömmlichen Begriff des Hirnödems entsprechen, das durch eine Ansammlung von interstitieller Flüssigkeit definiert ist (126).

Akkumuliert andererseits Flüssigkeit bei intakter Bluthirnschranke im intrazellulären Raum, liegt ein sogenanntes cytotoxisches Hirnödem (63) vor, das vermutlich mikroskopische Korrelat zum makroskopischen Begriff der "Hirnschwellung" (126).

Besonders für die cytotoxische Variante gilt nach Reulen et. al. und Katzman et al. (57, 90) folgendes pathogenetisches Konzept:

Eine Störung des energieabhängigen Na-Transportes an der Zellmembran führt zu einem Einstrom von Na in die Zelle, dem aus osmotischen Gründen Wasser nachfolgt und dadurch die Zelle zum Schwellen bringt.

Für die Therapie der cytotoxischen wie der vasogenen Oedemformen ist der Na-Gehalt der Oedemflüssigkeit von Bedeutung. Infolge der osmotischen Aktivität des Na bleibt der thera-

peutisch erwünschte Wasserentzug aus dem Hirngewebe limitiert, solange das im Gewebe vermehrte Na durch die Therapie nicht entfernt wird (67, 92).

Von einer kausalen Therapie muß daher gefordert werden, daß sie neben dem Ödemwasser auch das Ödem-Na aus dem Gewebe entfernt. Darüber hinaus sollte die Therapie frei von ernststen Nebenwirkungen sein.

Im folgenden sollen daher die wichtigsten Methoden der Hirn-Ödem-Behandlung (Glucocorticoide, Saluretica und hypertone Lösungen) unter dem Gesichtspunkt einer kausalen Therapie erörtert werden.

In der Literatur besteht weitgehend Übereinstimmung darüber, daß Glucocorticoide, wie etwa Dexamethason, zu klinisch eindeutigen Erfolgen bei der Therapie des perifokalen menschlichen Hirnödems führen (44, 86). Dagegen sind die Befunde hinsichtlich des cerebralen Elektrolytstoffwechsels nicht widerspruchsfrei. So finden Reulen et al. (95) eine Abnahme des Na- und Wassergehaltes im menschlichen perifokalen Hirngewebe nach Dexamethason, während Pappius und Mc Cann (83) keinen Einfluß von Dexamethason auf den Elektrolyt- und Wassergehalt im ödematösen Hirngewebe der Katze nachweisen konnten.

Wenngleich die bisherigen Ergebnisse eine kausale therapeutische Wirkung der Glucocorticoide auf das Hirnödem wahrscheinlich machen, so sind sie sicher nicht frei von Nebenwirkungen. Neuere Untersuchungen von Maxwell et al. (76) und Beks et al. (19) bestätigen Befunde von Cantu et al. (26), die zeigen,

daß die gastrointestinalen Blutungen den Erfolg der Glucocorticoidtherapie neurochirurgischer Patienten in Frage stellen, während Wundheilungsstörungen nur selten zu beobachten waren.

Auch bei unspezifisch entwässernden Maßnahmen, wie Saluretica oder hypertonen Lösungen, wird der Therapieerfolg durch die Nebenwirkungen eingeschränkt.

Diese Maßnahmen führen zu einer Dehydrierung des gesamten Organismus mit dem Risiko der Hämokonzentration, Nierenschädigung und der Entgleisung des Elektrolythaushaltes (13, 66), anstatt zur Elimination von Oedemflüssigkeit aus einem umschriebenen Organbereich. Dabei ist diese Behandlung sicher keine kausale Hirnödemtherapie. Nach Angaben von Reulen et al. (95) reduziert z. B. Etacrynsäure nur in der weißen Substanz den Na- und Wassergehalt, wohl im Rahmen einer generalisierten Na- und Wasserverarmung, ohne jedoch das intrazelluläre Rindenödem zu beeinflussen. Tutt und Pappius finden allerdings beim Kälteödem der Katze nach Gabe von Furosemid eine signifikante Verminderung des Na-Gehaltes in der Hirnrinde. (115)

Hypertone Lösungen führen durch Erzeugen eines Osmogradienten zwischen Blut und Gewebe in erster Linie zu einer Reduktion des Gewebs-Wassergehaltes, ohne das im Gewebe pathologisch vermehrte Na zu beeinflussen. Es muß daher zu einem Wiedereintritt von Wasser ins Gewebe, d. h. zu einem Reboundphänomen kommen, solange das Na im Gewebe verbleibt und osmotisch wirksam wird, sobald die Plasmaosmolarität normalisiert ist (75). Der Aufbau eines Osmogradienten zwischen Blut und

Gewebe erfordert die Intaktheit der Bluthirnschranke. Wo diese geschädigt ist, verhindert ein rascher Übertritt der osmotisch aktiven Substanz ins Gewebe den Aufbau des Osmogradienten. Durch die Osmotherapie des Hirnödems werden daher in der Hauptsache gesunde Hirnteile entwässert, die dem ödematösen Gewebe vorübergehend Raum schaffen. (27, 82) Dennoch ist dieser Effekt klinisch so bedeutsam, daß hypertone Lösungen nach wie vor indiziert bleiben, wenn es darum geht, akut eine bedrohliche, ödembedingte intrakranielle Drucksteigerung unter Kontrolle zu bringen (13).

Gegenüber hypertonen Lösungen, Saluretica oder Glucocorticoiden hat Aldosteron den Vorteil, neben dem Wassergehalt auch den Na-Gehalt im Gewebe zu vermindern, ohne daß vergleichbare schwerwiegende Nebenwirkungen zu erwarten wären.

Bemerkungen zu Material und Methode

a) Patientengut

Infolge ihrer Grunderkrankung war nicht immer mit einer ausreichenden Kooperationsbereitschaft der Patienten zu rechnen. Deshalb konnten einige klinische Parameter, insbesondere Körpergewicht und Urinausfuhr, nicht in jedem Fall quantitativ erfaßt werden. Andererseits mußten die Patienten in ein großes Operationsprogramm eingeordnet werden, sodaß das Vorbehandlungsschema nicht immer streng eingehalten werden konnte. Schließlich war es unvermeidlich, daß Patienten von unterschiedlichem Lebensalter und Geschlecht in einem Kollektiv zusammengefaßt werden mußten. Allerdings sind davon beide Gruppen gleichermaßen betroffen.

b) Das perifokale menschliche Hirnödem als Modell

I) Identifikation von Oedemgewebe

Aus Untersuchungen von Adachi und Feigin (1) geht hervor, daß auch in der normalen weißen Substanz ein unterschiedlicher Gewebswassergehalt gefunden wird. So lassen sich beispielsweise für die Zona arcuata, das Corpus callosum und die tiefe weiße Substanz deutliche Differenzen feststellen.

Der Wassergehalt ist daher im Markgewebe nur unter Bezugnahme auf die Entnahmestelle für die Differenzierung von Oedemgewebe verwertbar.

Die Biopsieproben aus dem Mark waren jedoch vergleichbar, da sie alle - der Lage der Tumoren entsprechend - dem unmittel-

bar subcorticalen Areal entnommen wurden.

Die Festlegung der Entnahmestelle aus der Hirnrinde machte in der Regel keine Schwierigkeiten. Die Lokalisation der Perifokalzone war, wie bereits beschrieben, anhand makroskopischer oder palpatorisch auffallender Veränderungen möglich. Es wäre dennoch vorteilhaft, ließen sich in Zukunft die im Tierexperiment erprobten funktionellen Methoden der Oedemlokalisierung, wie zum Beispiel die Impedanzmessung für die klinische Anwendung weiter modifizieren. (41)

II) Beziehung zwischen Tumortyp und Hirnödem

Wie Untersuchungen von Perret et al. (84) gezeigt haben, läßt sich zwischen dem Grad des Hirnödems im perifokalen Gewebe und der Art des Tumors eine Beziehung herstellen. Maligne Tumoren, wie etwa das Glioblastom oder Metastasen, bedingen ein intensiveres Oedem im benachbarten Gewebe als gutartige Tumoren. Als Erklärung wird von Bakay (17) die Tatsache angeführt, daß maligne Hirntumoren einen relativ großen Extrazellulärraum haben, der mit dem des umgebenden Gewebes kommuniziert. Da die Gefäße solcher Tumoren eine abnorme Permeabilität, d. h. eine defekte Blut-Hirn-Schranke haben, gelangt in den Tumor primär filtrierte Oedemflüssigkeit entlang der extrazellulären Kommunikationswege in das angrenzende "normale" Hirngewebe. Der Abhängigkeit zwischen Hirnödem und Tumorart wurde in der vorliegenden Studie Rechnung getragen. Die malignen Hirntumoren verteilen sich auf beide Kollektive gleichwertig. (Tab. 1)

c) Gewebsentnahme zur Metabolitbestimmung

Die Gewebsentnahme erfolgte unmittelbar nach Eröffnen der Dura von der unversehrten Gehirnoberfläche. Blutungen und chirurgische Manipulationen wie Gefäßklippung oder Koagulation schlossen die Entnahme aus.

Die labilen Metabolite, insbesondere die Konzentrationen der energiereichen Phosphatester sind zur Beurteilung des Energiestoffwechsels geeignet. Da sich Konzentration und Umsatzgeschwindigkeit dieser Metabolite unter hypoxischen oder ischämischen Bedingungen rasch ändern, ist zur Entnahme der entsprechenden Gewebeproben und zur Fixierung der In-Vivo-Verhältnisse eine besondere Technik erforderlich, über deren Anwendung und Problematik an anderer Stelle ausführlich referiert wurde (101). Für diese Untersuchungen wurde ein in diesem Labor entwickeltes Gerät verwendet, welches den klinischen wie methodischen Anforderungen genügte. Es erlaubte eine schonende Entnahme unter sterilen Bedingungen, wobei Gewebeproben von reproduzierbarer Größe durch flüssigen Stickstoff rasch gekühlt und durch einen halbautomatischen Schneidevorgang aus dem Gewebsverband getrennt wurden.

Hirnödemtherapie unter dem Gesichtspunkt des Oedemtyps

Neben dem Kälteödem (cold lesion) gehört die intracerebrale Implantation eines Tumors oder eines subduralen Ballons zu den Standardmodellen zur experimentellen Erzeugung eines Hirnödems (99,50,81).

In der Nachbarschaft solcher Läsionen kommt es zur Anreicherung von Oedemflüssigkeit, die sich in Rinde und Mark unterschiedlich verteilt. Das Oedem in der Hirnrinde ist vorzugsweise intrazellulär zu lokalisieren, während im Markgewebe die Oedemflüssigkeit sich überwiegend im extrazellulären Raum anreichert. Darüber hinaus ist in diesen Modellen festzustellen, daß das Hirnödem das Mark sehr viel stärker betrifft als die Hirnrinde.

In Analogie zu diesen tierexperimentellen Befunden wäre zu erwarten, daß auch menschliche Hirntumoren im perifokalen Gewebe vergleichbare Veränderungen hervorrufen könnten. Für die Gültigkeit dieser Annahme sprechen Befunde von Aleu et al., sowie von Reulen et al. (5,88) an menschlichem bioptischen Material, das während neurochirurgischer Eingriffe gewonnen wurde. Danach tritt auch das menschliche perifokale Hirnödem hauptsächlich in der weißen Substanz auf, verteilt sich dort überwiegend interstitiell, während es sich in der Rinde in der Hauptsache auf den intrazellulären Raum beschränkt(2). Die Bevorzugung der weißen Substanz ist mit letzter Sicherheit nicht zu erklären. Möglicherweise setzen die parallel angeordneten Markfaserbündel in der weißen Substanz der interstitiellen Ausbreitung des Ödems weniger Widerstand entgegen als das zelldichte, reticulär

vermaschte Gewebe in der Hirnrinde. Weiterhin wäre denkbar, daß im Mark die Fähigkeit des Gewebes zur Oedemelimination gegenüber der Rinde vermindert ist.

Das Marködem verdient hinsichtlich der Therapie mit Aldosteron besonderes Interesse, da es bevorzugt den extrazellulären Raum betrifft. Aus Befunden der Arbeitsgruppe um Edelman geht nämlich hervor, daß die Wirksamkeit von Aldosteron in erster Linie auf die Stimulation zellulärer Transportmechanismen zurückzuführen ist (85,39). Eine therapeutische Beeinflussung des intrazellulären Oedems in der Hirnrinde - durch Stimulation des Na-Auswärtstransportes aus der Zelle - scheint daher auf den ersten Blick eher verständlich als ein direkter Einfluß von Aldosteron auf das extrazelluläre Marködem.

Wie die eigenen Befunde zeigen, findet sich nach Aldosteron jedoch auch eine signifikante Verminderung des Na- und Wassergehaltes im Markgewebe der Patienten, welche die in der Hirnrinde sogar übertrifft. Möglicherweise liegen der Beeinflussbarkeit des Marködems durch Aldosteron indirekte Mechanismen zugrunde, welche in der Feinstruktur des vasogenen Hirnödems eine Erklärung finden könnten. Elektronenmikroskopische Studien und Impedanzmessungen an ödematösem Markgewebe zeigen nicht nur eine Erweiterung der Interzelluläräume sondern auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Schwellung von Astrocytenfortsätzen (4,15,40,51,116). Der vasogene Oedemtyp hat also auch eine intrazelluläre, cytotoxische Komponente.

Die zelluläre Beteiligung am vasogenen Hirnödem könnte den Schluß nahelegen, daß unabhängig von der Pathogenese des

Hirnödems die Elimination der Oedemflüssigkeit an spezifische, aktive Leistungen der Zellen gebunden ist. Fehlt also für die Entstehung eines primär vasogenen Hirnödems die metabolische Ursache, wie etwa beim traumatischen Hirnödem (81), so ist für dessen Elimination eine Beteiligung metabolischer Mechanismen nicht ausgeschlossen. Die Schwellung der Astrocytenfortsätze könnte daher u.U. als Reaktion zur Aufrechterhaltung der extrazellulären Homöostase verstanden werden, als Ausdruck erhöhter Zellaktivität also, die durch Aldosteron unterhalten werden könnte. Gleichzeitig muß aber auch erwogen werden, daß Zellen primär geschädigt sind und aus einer metabolischen Störung heraus ein intrazelluläres Oedem entwickeln.

Nach Leaf bedeutet die Schwellung einer Zelle einen primär pathologischen Zustand (68). Auf der anderen Seite berichten Pappius und Mitarbeiter über eine Steigerung der Enzymaktivitäten des Energiestoffwechsels in der Glia beim experimentellen traumatischen Hirnödem (81).

Die Interpretation der Astrocytenschwellung beim vasogenen Hirnödem muß wohl offenbleiben, bis weitere Untersuchungen die Funktion der Neuroglia in diesem Zusammenhang klären. Es ist vorstellbar, daß der Einbruch von Plasmabestandteilen in den Extrazellulärraum des Hirngewebes die Klärfunktion der Neuroglia beansprucht, wie sie in neueren experimentellen Arbeiten für Kalium oder für Transmittersubstanzen diskutiert wird. Aus Untersuchungen von Henn et al. (49) geht hervor, daß Gliafraktionen in vitro im Unterschied zu Neuronfraktionen in größerem Umfang extrazelluläres Kalium aufnehmen können. Diese Transportkapazität kann im Zusam-

menhang gesehen werden mit einer deutlich höheren Na/K-ATPase-Aktivität der Glia, wie sie von Medzihradsky et al. beschrieben wurde (77).

Von diesen Befunden ausgehend könnte angenommen werden, daß die Stimulierung zellulärer Transportmechanismen durch Aldosteron nicht nur das primär intrazelluläre Oedem der Rinde sondern auch das sekundär intrazelluläre Oedem im Markgewebe und damit indirekt auch das extrazelluläre Hirnödem günstig beeinflusst.

Die Elektrolyt/Wasser-Beziehung in Rinde und Mark

Trotz Änderungen des Elektrolytgehaltes im Gewebe (bezogen auf Trockengewicht) können entsprechende Wasserbewegungen konstante Elektrolytkonzentrationen im Gewebe vortäuschen, wenn die gemessenen Werte nur auf Frischgewicht bezogen werden.

Zahlreiche Befunde aus verschiedenen Untersuchungen im Tierexperiment und am Menschen (52,94,20,83,106) dokumentieren jedoch beim Hirnödem eine enge Korrelation zwischen der Na-Akkumulation und dem Wassereintritt ins Gewebe. Auch die eigenen Ergebnisse lassen diese Beziehung in Rinde und Mark sehr deutlich erkennen. Der Verlauf der in Abb.3 wiedergegebenen Na/Wasser-Regressionen macht jedoch graduelle Unterschiede zwischen Rinde und Mark erkennbar. Die Steigung der Regressionsgeraden verläuft im Mark ($a=0,035$) steiler als in der Rinde ($a=0,017$).

In diesem Unterschied finden Befunde von Reulen et al. eine indirekte Bestätigung, wonach der Na-Gehalt der Oedemflüssig-

keit von Rinde und Mark deutlich verschieden ist. Während in der weißen Substanz die Oedemflüssigkeit einem Plasma-ultrafiltrat gleichkommt, zeigt sie in der Hirnrinde eine höhere Na-Konzentration als das Plasma (88).

Weit weniger einheitlich sind Veränderungen des K-Gehaltes im ödematösen Hirngewebe. Beim Dinitrophenolödem (16) und nach Schädelhirntrauma (52) findet sich eine Zunahme des K-Gehaltes. Dagegen führt tiefe Hypothermie wie inkomplette cerebrale Ischämie zu Kaliumverlusten (25, 93, 18, 94, 89). Während die eigenen Ergebnisse keine sichere Aussage über die Beziehung des K-Gehaltes zum Wassergehalt im Gewebe zulassen, berichten Reulen et al. und Aleu et al. von einer deutlichen Verminderung des K-Gehaltes im Gewebe im Zusammenhang mit der Wassereinlagerung (3,88).

Beziehung zwischen Energiestoffwechsel und Hirnödem

Gänshirt (45) beobachtete 1956 bei Patienten, die an einem Hirntumor litten, eine Verminderung des O_2 -Verbrauchs und vermutete deshalb eine Gewebshypoxie als mögliche Ursache des perifokalen Oedems. Da jedoch der Gesamt- O_2 -Verbrauch keinen hinreichenden Aufschluß gibt über den regionalen Stoffwechselstatus des Gewebes, lag es nahe, direkt in interessierenden Gewebsarealen Parameter des Energiestoffwechsels zu messen. Erste In-vitro-Untersuchungen von Kirsch und Leitner (59) an menschlichem perifokalen Hirngewebe ergaben eine Steigerung der anaeroben Glykolyse, erkennbar am Laktatanstieg, sowie eine Abnahme der CP-Konzentration im Gewebe. Olesen (79) fand nach In-vivo-Fixation vor allem einen deutlichen Anstieg der

Lactatkonzentration in menschlichem ödematösen Hirngewebe. Diese Befunde sprechen für einen im Gewebe bestehenden O_2 -Mangel mit Kompensation durch anaerobe Energiegewinnung. Sie erlauben darüber hinaus eine erste regionale Korrelation zwischen Gewebsstoffwechsel und Hirnödem. Die Definition dieser Beziehung erfuhr eine wesentliche Verbesserung durch Reulen und Mitarbeiter. Diese Autoren bestimmten neben den Glykolyseparametern Lactat und Pyruvat auch die Phosphatester ATP, ADP, AMP und CP im perifokalen Hirngewebe von neurochirurgischen Patienten. Sie fanden gegenüber läsionfernen Referenzwerten eine Verminderung der Konzentrationen von CP, ATP, ADP, während AMP und P_i sowie der Lactat/Pyruvat-Quotient erhöht waren (88).

Weiterführende Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe ergaben auch Zusammenhänge zwischen der Anreicherung von Na und Wasser im Gewebe und der Störung des Energiestoffwechsels.

Metabolite und Enzyme als Parameter des cerebralen Energiestoffwechsels

Die labilen Metabolite ATP, ADP, AMP, CP, Pyruvat und Lactat sind für den cerebralen Energiestoffwechsel in verschiedener Hinsicht von besonderer Bedeutung.

1. Durch Proportionierung der Konzentrationen von ATP, ADP und AMP nach Atkinson (8) (vgl. Formel auf Seite 11) läßt sich das Energy-Charge-Potential (ECP) als quantitativer Parameter erfassen. Seine Wertskala stellt sich zwischen 0 (bei völliger ATP-Verarmung) und 1 (bei gesättigtem ATP-Pool) ein. Die Glykolyseparameter Lactat und Pyruvat werden zur Beur-

teilung der Umsatzrate im anaeroben Glucoseabbau herangezogen.

2. Die Adeninnukleotide haben über diese Indikatorfunktion hinaus Bedeutung für die Regulation des Energiestoffwechsels, insbesondere für die Regulation verschiedener Enzyme aus dem Citratzyklus. Für diese Metabolite ist ein direkter regulativer Einfluß auf die Affinität zwischen verschiedenen Enzymen und ihrem Substrat nachgewiesen worden (9).

Hohe ATP-Konzentrationen beispielsweise hemmen die Aktivität des Condensing Enzyme. Umgekehrt führt Energiemangel zu einer Aktivierung des CE, damit zur Stimulation der Umsatzrate im Citratzyklus mit dem Ziel der Rückgewinnung eines Äquilibriums durch ATP-Neusynthese (53). AMP hemmt die Fructosediphosphatase und blockiert damit den Weg zur Gluconeogenese, während es im Citratzyklus als Stimulator der NADH-IDH wirkt (7).

Die Wechselbeziehungen zwischen Metabolitkonzentrationen und Enzymaktivitäten sind zu berücksichtigen, wenn es darum geht, den Einfluß von Hormonen auf Metabolite und Enzyme als Parameter des Energiestoffwechsels zu beurteilen.

Metabolitstatus in der perifokalen Hirnrinde des Menschen nach Aldosteron

Wie aus Tab. 2 hervorgeht, hat Aldosteron keinen nachweisbaren Einfluß auf die energiereichen Phosphatester und das ECP. Die ECP-Werte betragen bei unbehandelten Patienten $0,77 \pm 0,02$ und bei behandelten Patienten $0,76 \pm 0,02$.

Reulen et al. fanden in einer vergleichbaren Untersuchung an menschlichem Gewebe ein ECP von 0,61 (88).

Diese Werte sind im Vergleich zu tierexperimentell gewonnenen Daten aus intakter Hirnrinde relativ niedrig. Ridge fand bei

Ratten unter Kontrollbedingungen ein ECP von 0,85 (96).

Ljunggren und Mitarbeiter ermittelten in der Hirnrinde der Katze sogar ein ECP von 0,95 (71).

In der vorliegenden Untersuchung finden sich, vom Pyruvat abgesehen, keine Änderungen der Metabolitmuster in der Hirnrinde nach Aldosteronbehandlung. Die Pyruvatverminderung könnte auf einen Zusammenhang hinweisen zwischen Pyruvatumsatz und Aldosteron, wie er im Tierexperiment nachgewiesen wurde. Danach führt Aldosteron zu einer Aktivierung des endoplasmatischen NAD/NADH-Systems, erkennbar zum Beispiel an einer Steigerung des Laktat/Pyruvat-Quotienten (62). Dies würde bedeuten, daß Aldosteron eine Aktivierung von Glycolyseprozessen hervorruft, wie sie auch im Hirngewebe unter hypoxischen Bedingungen beobachtet werden (55, 73). Möglicherweise unterstützt Aldosteron Kompensationsmechanismen zur Bereitstellung von Energie, die bereits wirksam werden, noch bevor sich das Energy-State verändert. Siesjö und Mitarbeiter stellten nach Senkung des arteriellen O_2 -Druckes fest, daß im Hirngewebe die Aktivierung der anaeroben Energiegewinnung schon einsetzen kann, obgleich das ECP noch über längere Zeit konstant bleibt (108).

Für die Beziehung von Aldosteron zur Glycolyse gibt es aus dem Tierexperiment folgende Anhaltspunkte.

Kirsten et al. (62) fanden im Nierengewebe von adrenaletomierten Ratten 3-4 Stunden nach Gabe von $2 \mu\text{g}/100 \text{ g KG}$ Aldosteron eine Steigerung des Lakt./Pyr.-Quotienten um 80 % des Ausgangswertes. Dabei ergab sich für Laktat allein eine Zunahme um 180%, während Pyruvat sich nicht signifikant veränderte. Handler et al. (48) beobachteten am Epithel der Krötenblase eine Stimulation

der Glykolyse nach Aldosteron mit vermehrter Aktivität der Phosphofructokinase und Pyruvatkinase. Keine Veränderungen zeigten dagegen die Adeninnukleotide und P_i , während die CP-Konzentrationen im aldosteronbehandelten Gewebe vermindert waren.

Nach Lowry und Passonneau (72) befinden sich Pyruvat und Laktat während forcierter Glycolyse nicht im Gleichgewicht, sondern es findet eine Verschiebung zugunsten der Laktatproduktion statt.

Die zitierten Befunde (Kirsten, Handler) belegen eine gesteigerte Laktatproduktion unter Aldosteron, die eigenen unterstreichen einen gesteigerten Pyruvatverbrauch.

Neben der Laktatsynthese bieten sich als Möglichkeiten der Pyruvatmetabolisierung die Gluconeogenese über Oxalacetat oder die Abwanderung über Acetyl-CoA in den Citratzyklus an. Vermehrter Pyruvatverbrauch zum Zweck der Gluconeogenese ist jedoch bei bestehendem ATP-Mangel unwahrscheinlich (Atkinson, 9), während ein beschleunigter Abfluß in den Citratzyklus sowohl mit einem ATP-Mangel als auch mit der nach Aldosteron gefundenen Enzymaktivierung in Einklang zu bringen wäre.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu klären, inwieweit den gefundenen Veränderungen des Pyruvats und des Lakt./Pyr.-Quotienten ein aldosteronspezifischer Effekt zugrunde liegt, insbesondere ob zwischen der Abnahme der Pyruvatkonzentration und dem Anstieg der Condensing-Enzyme-Aktivität ein Zusammenhang vorliegt, der auf eine Aldosteronwirkung zurückzuführen ist.

Enzymaktivierung als indirekter Nachweis einer biologischen Wirkung von Aldosteron auf das ZNS

Als wesentlicher Befund aus den Enzymanalysen ergab sich eine signifikante Aktivitätszunahme des Condensing Enzyme von $3,7 \pm 0,3$ auf $5,6 \pm 0,5$ IU/100 mg Extraktprotein in der Hirnrinde von aldosteronbehandelten Patienten.

Eine aldosteroninduzierte Steigerung der Aktivität des CE wurde auch von Kirsten et al. am Epithel der Krötenblase beobachtet (61, 60) und im Homogenat von Rattennieren (58). Diese Autoren fanden eine signifikante Korrelation zwischen Na-Transport und der Aktivität des Condensing Enzyme.

In der eigenen Untersuchung wurde versucht, die CE-Aktivität mit dem Na-Verteilungsquotienten zwischen Plasma und Gewebe - einem indirekten Parameter des Na-Transportes - in Beziehung zu setzen.

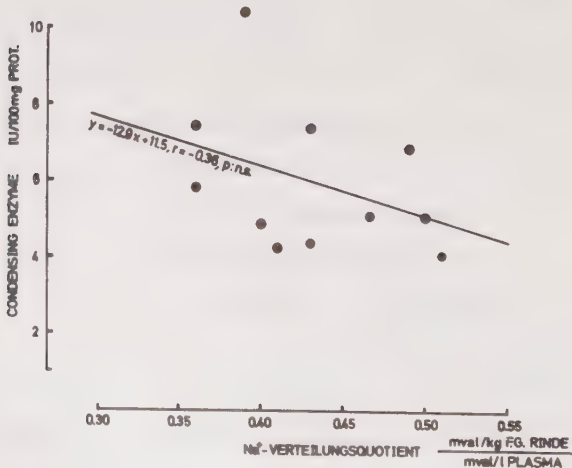


Abb. 7

Beziehung zwischen Aktivität des Condensing Enzyme und dem Na-Verteilungsquotienten zwischen Plasma und Rindengewebe. ($p < 0,1$, $n=11$).

Vier verschiedene Meßgrößen (Enzymaktivität, Na- und Wassergehalt des Gewebes, Na-Konzentration im Plasma) waren für diese Regression notwendig, was die n-Zahl der Korrelationsanalyse verringerte. Wenn der gefundene Korrelationskoeffizient ($r = -0,36$) auch nicht signifikant ist, so deutet das negative Vorzeichen immerhin darauf hin, daß ein hoher Na-Gradient (i.e. kleiner Quotient) mit hoher Enzymaktivität einhergeht und umgekehrt, was als weiteres Argument für eine biologische Aldosteronwirkung im ZNS gelten könnte.

Hinweise für die biologische Wirkung anderer Corticosteroide im ZNS liegen vor, wofür z.B. die hohe, wahrscheinlich spezifische Bindungsfähigkeit des Hirngewebes für diese Substanzen spricht. So stellten Toughstone et al. fest, daß Cortison im menschlichen Gehirn um den Faktor 27 stärker gebunden wird als im Plasma (114). Stastny beobachtete im Gehirn von Hühnerembryonen eine Altersabhängigkeit des Bindungsvermögens und konnte zugleich den biologischen Nachweis der Steroidwirkung führen. Nach Gabe von Hydrocortison kam es zu einer Induktion einer Na/K-abhängigen ATPase (109).

Für die Annahme, daß auch die in dieser Studie gefundene Aldosteronwirkung am menschlichen Gehirn auf die Induktion von Enzymproteinen zurückgeführt werden könnte, berechtigen insbesondere Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe um Edelman. Danach soll Aldosteron über die Synthesesteigerung einer DNA-abhängigen Messenger-RNA die Produktion von Enzymproteinen beschleunigen. Die Autoren konnten eine Anreicherung von ^3H -Aldosteron im Zellkern von Mucosaepithelzellen der Krötenblase nachweisen und erhielten Anhaltspunkte für die Existenz von

spezifischen, im Chromatin lokalisierten Aldosteronrezeptoren (35, 111). Aus Untersuchungen von Fanestil et al. (37) geht dazu hervor, daß aldosteroninduzierte Proteine mitochondriale Enzymsysteme aktivieren, die die ATP-Synthese steigern sollen.

Vor dem Hintergrund dieser Befunde legen die eigenen Ergebnisse den Schluß nahe, daß auch für das menschliche Hirngewebe vergleichbare Aldosteronrezeptoren und damit eine therapeutische Beeinflußbarkeit des Energiestoffwechsels über den Weg der Enzyminduktion zu postulieren sind.

Veränderungen im Plasma der Patienten

a) Na- und K-Konzentration

Nach Gabe von Aldosteron sind als Folge einer vermehrten Na-Rückresorption und K-Ausscheidung der Niere eine Zunahme der Na-Konzentration im Plasma und eine entsprechende Verminderung der K-Konzentration zu erwarten (31). Wie Abb. 5 zeigt, lassen sich im Plasma kaum Veränderungen der Na-Konzentration registrieren. Dagegen scheint die Kaliumbilanz der Patienten nicht ganz ausgeglichen zu sein. Wir fanden während der Behandlung mit 10 mg Aldosteron/die, entsprechend einer Dosierung von ca 150 µg/kg Körpergewicht, eine Abnahme der K-Konzentration im Plasma von 3,81 mval/l am Kontrolltag auf einen Minimalwert von 3,37 am Operationstag.

Keinen signifikanten Einfluß auf die Na- und K-Konzentration im Plasma hatte die Gabe von 3-6 mg Aldosteron/die

(ca 50-100 $\mu\text{g/kg}$), die August et al. zwei gesunden Probanden über 14 bzw. 22 Tage verabreicht haben (10), trotz deutlicher Veränderungen der Elektrolytausscheidung im Urin. Dawborn (32) fand nach intravenöser Applikation von 7 $\mu\text{g/kg/die}$ Aldosteron über 8 Tage an einem gesunden Probanden eine Abnahme der Kaliumkonzentration im Plasma um 14% des Ausgangswertes bei unveränderter Na-Konzentration.

Der signifikante Abfall der K-Konzentration im eigenen Kollektiv um etwa 12% des Ausgangswertes stellt die Frage nach der Bedeutung des Kaliummangels als Nebenwirkung der Therapie mit Aldosteron. Immerhin bewegen sich die gefundenen K-Konzentrationen der Aldosteron-Patienten innerhalb der Extremwerte einer statistischen Norm von 3,1 - 4,3 mval/l Plasma (43). Aber auch klinisch ließen sich in dem beobachteten Zeitraum von 6 Tagen keine Nebenwirkungen feststellen, die sich auf Kaliummangel hätten zurückführen lassen, wie etwa Adynamie, Blutdruckabfall, Obstipation, Herzrhythmusstörungen oder tubuläre Insuffizienzerscheinungen (36). Ungefähr 30% der behandelten Patienten waren digitalisiert. Selbst aus dieser Gruppe ergab sich kein Anhalt für eine durch Hypokaliämie bedingte Störung. Allerdings fiel die Plasma-K-Konzentration am 4.Tag nach Beginn der Behandlung in 5 Fällen unter 3,0 mval/l ab, was jedoch durch orale Kaliumsubstitution (1-2 Kalinor⁺-Brausetabletten/die) nach 1-2 Tagen normalisiert werden konnte.

+ Kalinor-Acid-Brausetabletten, Fa. Nordmark

b) Osmolarität

Als zusätzlicher Parameter der Flüssigkeitsbilanz der Patienten wurde die Plasmaosmolarität bestimmt. Wie aus Abb.5 hervorgeht, kommt es während der Behandlung mit Aldosteron zu nur geringfügigen Schwankungen. In der präoperativen Phase ist an der Zunahme der Plasmaosmolarität eine geringe Tendenz zu einer hypertonen Hydratation erkennbar. Dagegen scheint postoperativ eine relative Zunahme des freien Wassers im Extrazellulärraum das Verhalten der Plasmaosmolarität zu bestimmen.

Nach Reulen (92) sind beim Hirnödem durch den Aufbau eines Osmogradienten zwischen Plasma und Gewebe erst dann therapeutisch signifikante Veränderungen im Gewebswassergehalt zu erwarten, wenn sich die Plasmaosmolarität um mindestens 10 mosmol/l ändert. Dem geringfügigen Anstieg der Plasmaosmolarität in der präoperativen Phase kann daher für die Therapie keine Bedeutung beigemessen werden. Außerdem ist zu diskutieren, ob es überhaupt möglich ist, die vermutete Aldosteronwirkung auf das Hirnödem durch eine kombinierte Osmotherapie zu steigern. Lipton (69) stellte im Tierexperiment fest, daß die Erniedrigung der Blutosmolarität zu einer signifikanten Steigerung des Na-Auswärtstransportes aus der Zelle in die Blutbahn führte, zu einem analogen Prozeß, der auch der Aldosteronwirkung beim Hirnödem zugrunde liegen könnte.

Aus diesen Befunden könnte sogar geschlossen werden, daß eine Anhebung der Plasmaosmolarität die geforderte Aldosteronwirkung eher antagonisiert.

Befunde im 24-h-Urin der Patienten

Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß nach großen chirurgischen Eingriffen in der unmittelbar postoperativen Phase neben einer verstärkten, antidiuretischen Aktivität eine vermehrte Na-Retention bei gesteigerter Kaliurese als Ausdruck eines postoperativen Aldosteronismus zu beobachten ist (125,122,70,100,65,78).

Untersuchungen von Wesemann et al. wie von Wise bestätigen diesen Befund auch für neurochirurgische Patienten (119,120). Darüber hinaus berichten Reulen et al. (91) und Mc Laurin (74), daß bei Patienten nach Schädelhirntrauma in charakteristischer Weise eine Na- und Wasserretention zu beobachten ist.

Der Kurvenverlauf des Na/K-Quotienten in Abb.6 spricht dafür, daß auch das eigene Kontrollkollektiv Zeichen eines postoperativen Aldosteronismus entwickelt hat.

Shenkin und Mitarbeiter (103) untersuchten bei 10 neurochirurgischen Patienten die Wasserverteilung, Elektrolytbilanzen und -konzentrationen in Plasma und Urin während des postoperativen Verlaufs. Sie differenzierten ihre Ergebnisse gegenüber Befunden an allgemein-chirurgischen Patienten jedoch dahingehend, daß die postoperativ zu beobachtende Flüssigkeits- und Elektrolytretention verspätet einsetzt, nämlich erst am 2. postoperativen Tag. Am 1. postoperativen Tag kommt es zu einem deutlichen Flüssigkeitsverlust bei allerdings anhaltender Na-Retention und vermehrter Kaliurese (s. auch Tab.4). Die Autoren führen den verzögerten Beginn der Antidiurese

darauf zurück, daß die Läsion selbst und/oder der gesteigerte intrakranielle Druck zu einer vorübergehenden Störung der normalen Hypophysenhinterlappenfunktion geführt haben könnten.

In weitgehender Übereinstimmung zu diesen Untersuchungen stehen besonders die eigenen Befunde des Kontrollkollektivs (vergl. Tab.4 u. Abb.6). Diese Patienten scheiden am 2. postoperativen Tag signifikant weniger aus als am 1. Tag.

Weitergehende Aussagen lassen sich über die Urinvolumina nur schwer machen, da zu einer Bilanz notwendige Einfuhrwerte nicht verfügbar waren.

Im Vergleich zum Kontrollkollektiv zeigen die vorbehandelten Patienten während des postoperativen Verlaufs eine signifikant höhere Na-Ausscheidung. Die gleichzeitig zu beobachtende Abnahme der Na-Konzentration im Plasma parallel zur Osmolarität muß daher nicht nur Ausdruck einer Zunahme des extrazellulären Wasserkompartiments sein. Sie könnte auch als Folge einer Na-Ausschwemmung interpretiert werden, die paradoxerweise während der Aldosterontherapie stattfindet.

Die Steigerung der Na-Ausscheidung mit Anhebung des Na/K-Quotienten im Urin von 0,69 auf 1,70 trotz Fortdauer der Aldosterontherapie ist mit großer Wahrscheinlichkeit Ausdruck eines renalen Na-Escapephänomens. Dagegen muß die am Operationstag selbst zu beobachtende Zunahme der Na- und K-Ausscheidung in beiden Kollektiven auch im Zusammenhang mit der Infusionstherapie gesehen werden. Wenngleich die pathophysiologischen Ursachen des Escapephänomens noch nicht völlig geklärt sind, so machen bisher

bekannte Zusammenhänge eine kurze Besprechung des Escapephänomens im Rahmen der eigenen Befunde notwendig.

Das Escapephänomen bei neurochirurgischen Patienten

Ein Escapephänomen tritt auf, wenn sich die normalerweise für Aldosteron empfindlichen Tubulusabschnitte refraktär gegenüber dem Mineralocorticoid verhalten, wenn es also nach Aldosteron nicht mehr zu einer gesteigerten Na-Retention kommt sondern nur zu vermehrter Kaliurese (97). Auf der Suche nach einer pathophysiologischen Erklärung dieses Phänomens wurden verschiedene Zusammenhänge aufgedeckt. Es konnte festgestellt werden, daß sowohl der arterielle Blutdruck (30), das extrazelluläre Volumen (110), die Na-Konzentration im Plasma (46) wie auch die glomeruläre Filtrationsrate (22) und der Plasmareninspiegel (54) neben der Mineralcorticoidaktivität die Na-Ausscheidung beeinflussen können. Schließlich wird auch ein noch unbekannter humoraler Faktor diskutiert, der möglicherweise in der Niere selbst produziert wird. Krück (64) konnte aus dem Urin von Normalpersonen, die nach Wasserbelastung mit einer Natriurese reagierten, einen Faktor isolieren, der bei Ratten eine deutliche natriuretische Wirkung entfaltete. Als Syntheseorgan dieser natriuretischen Substanz wird neben der Niere und der Leber auch das Gehirn (87) diskutiert, wobei der Hypothalamus die Aktivität dieses Faktors kontrollieren soll (6). Diese zentralnervöse Kontrollfunktion läßt daran denken,

daß auch ein intrakranieller Eingriff das Escapeverhalten eines Organismus beeinflussen könnte. Hierfür gibt es Anhaltspunkte aus dem Tierexperiment. Untersuchungen von Baethmann et al. (11) zeigten, daß aldosteronbehandelte Ratten nach einem Schädeltrauma beschleunigt ein Escapephänomen aufwiesen gegenüber Normaltieren, die in gleicher Weise mit Aldosteron behandelt waren.

Es ist daher vorstellbar, daß das nahezu regelmäßig am 2. postoperativen Tag zu beobachtende Na-Escapephänomen der vorbehandelten Patienten nicht allein aldosteronabhängig ist, sondern auch mit dem Operationstrauma in Zusammenhang steht. Auch präoperativ, jedoch mit geringerer Regelmäßigkeit, traten bei den Aldosteron-behandelten Patienten Escapephänomene auf, während der dreitägigen Vorbehandlung in 2 Fällen am 3. Tag, unter den länger als drei Tage Vorbehandelten in einem Fall am 4. Tag, in drei Fällen am 5. und in einem Fall am 7. Tag.

August et al. haben an gesunden Probanden bei einer Dosierung von 3-6 mg/die ein Escapephänomen frühestens am 5. Tag und spätestens am 16. Tag nach Beginn der Medikation beobachtet (10). Dabei stellte sich heraus, daß der Zeitpunkt eines Escapes weniger von der Behandlungsdauer als vom Erreichen einer bestimmten Volumenzunahme des Extrazellulärraumes abhängt und/oder vom Grad der Salzbelastung durch die exogene Na-Zufuhr.

Dieser Gesichtspunkt spielt neben den Infusionen für die am Operationstag auftretende Diuresesteigerung der Patienten möglicherweise auch eine gewisse Rolle.

Da jedoch die Kontrollpatienten eine annähernd gleiche Reaktion zeigen, sind neben der Infusionstherapie als wahrscheinlichster Ursache auch noch andere Faktoren zu diskutieren, welche die forcierte Diurese von Patienten nach einer größeren Operation erklären könnten. Aus Untersuchungen an allgemeinchirurgischen Patienten sind in der unmittelbar postoperativen Phase passagere Nierenfunktionsstörungen bekannt. Diese können einmal durch die Narkose bedingt sein (118) oder auch als polyurisches Stadium wie z.B. nach akutem Nierenversagen, nach großen intraoperativen Blutverlusten verstanden werden (100,23). Ferner könnte die mit dem Operationstermin einsetzende Polyurie der Patienten auf einen ADH-Mangel hinweisen, der allein schon durch den intrakraniellen Eingriff zu erklären wäre (103). Sie könnte aber auch die Folge einer durch Kaliumverarmung bedingten ADH-Unempfindlichkeit der distalen Nephronabschnitte sein (36). Dagegen spricht jedoch die in der postoperativen Phase nur geringfügige Abnahme der Urinosmolarität (Tab.4).

Die über die Norm vermehrte Kaliurese der Patienten dauert über den Zeitraum der drei postoperativen Nachbehandlungstage fort. Einzelne Stichproben ergaben jedoch eine Normalisierung der Elektrolyt- und Wasserausscheidung in beiden Kollektiven in der Zeit vom 5.-8. postoperativen Tag. Diese Beobachtung stimmt im wesentlichen mit der anderer Autoren überein (100, 103).

Das Verhalten des Blutdruckes während der Aldosteronbehandlung

Weder die Anamnese der Patienten noch die klinischen Untersuchungen ergaben Hinweise auf Allgemeinerkrankungen, welche mit Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes einhergehen, wie z. B. eine manifeste Rechtsherzinsuffizienz, Leberzirrhose oder Nephropathie.

Daher wird davon ausgegangen, daß bei den Patienten durch die Applikation von 10 mg Aldosteron täglich eine Situation simuliert wird, die der Frühphase eines primären oder sekundären Aldosteronismus vergleichbar ist.

Nach hämodynamischen Untersuchungen von Distler et al. (34) und von Tarazi et al. (113) ist die Hypertonie in dieser Frühphase vor allem durch die Vermehrung des Plasmavolumens, des austauschbaren Natriums und durch die Steigerung des Herzzeitvolumens zu erklären. Dagegen ist der Hochdruck in der chronischen Phase im wesentlichen Folge eines erhöhten peripheren Gefäßwiderstandes. Als weitere Faktoren in der Pathogenese des aldosteron-bedingten Hypertonus werden eine positive inotrope Wirkung des Aldosterons (112), eine Stimulierung des Sympathikus (34) sowie ein direkter Einfluß auf die Barorezeptoren am Carotissinus diskutiert. (24)

Angesichts dieser Befunde hätte die Behandlung der eigenen Patienten mit Aldosteron einen Einfluß auf den Blutdruck erwarten lassen. August et al. notierten in der zitierten Arbeit (10) einen Anstieg des diastolischen Blutdruckes um 10 - 20 mm Hg unter der Behandlung von 3 - 6 mg Aldosteron/die, während Dawborn (32) keine Veränderungen feststellen konnte.

Im eigenen Kollektiv konnte bei einmaliger Messung pro Tag auch bei der längsten Behandlungsdauer von 12 Tagen kein signifikanter Blutdruckanstieg beobachtet werden.

Auf die Bedeutung des Zeitfaktors in dieser Hochdruckgenese weisen Arbeiten von Fregly et al. hin (42), wonach selbst bei Ratten nach Heminephrektomie und Kochsalzbelastung ("sensitized rats") unter einer Dosierung von 2-25 μ g/100g KG/ die Aldosteron frühestens in der zweiten Woche nach Behandlungsbeginn eine signifikante Blutdrucksteigerung festzustellen ist. Es ist daher anzunehmen, daß der Einfluß der befristeten Aldosterontherapie selbst in der Dosierung von 10 mg pro Tag auf den Blutdruck der Patienten ohne größere pathologische Bedeutung ist.

Schlußfolgerungen

Die konzeptionelle Basis für die vorliegenden Untersuchungen bildeten folgende tierexperimentellen Befunde:

- a) Die beim Hirnödem gefundene Anreicherung von Na und Wasser im Gewebe steht im Zusammenhang mit einer Störung des energieabhängigen Na-Transportes an der Zellmembran.
- b) Aldosteron stimuliert den Na-Transport über eine Aktivierung des Energiestoffwechsels durch Induktion von Enzymproteinen.
- c) Aldosteron zeigt im Tierexperiment eine protektive Wirkung auf das Hirnödem.

Es war Ziel dieser Arbeit, am Modell des menschlichen perifokalen Hirnödems zu prüfen, ob sich aus diesen experimentellen Konzeptionen eine sinnvolle Ergänzung für die Hirnödemtherapie des Menschen entwickeln läßt. Zu einer objektiven Beurteilung des Therapieerfolges wurden in erster Linie der Elektrolyt- und Wassergehalt im perifokalen Hirngewebe herangezogen sowie labile Metabolite des Intermediärstoffwechsels.

Der möglichen Entwicklung von schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde besonderes Augenmerk geschenkt.

Die Therapie des Hirnödems mit Aldosteron führt nicht nur zu einer signifikanten Abnahme des Wassergehaltes in grauer und weißer Substanz. Auch das im Gewebe angereicherte Natrium wird in Rinde und Mark signifikant vermindert. Dadurch genügt Aldosteron dem Anspruch einer kausalen Hirnödemtherapie vermutlich besser als viele bisher angewandten Methoden. Während der Aldosteronbehandlung traten keine ernstesten Nebenwirkungen auf. Damit zeichnet sich diese Therapie besonders vor der Behandlung mit Glucocorticoiden aus, aber auch gegenüber den allgemein entwässernden Maßnahmen wie Saluretica oder hypertonen Lösungen.

Nahezu regelmäßig wurde am 2. postoperativen Tag bei den vorbehandelten Patienten ein renales Na-Escapephänomen beobachtet, woraus geschlossen werden kann, daß das exogene Aldosteron

den postoperativen Aldosteronismus nicht verstärkt, sondern eher im Gegenteil zu vermehrter Natriuresis führt.

Aus den Enzymbestimmungen im perifokalen Hirngewebe ergaben sich Anhaltspunkte für eine direkte biologische Wirkung des Aldosterons im menschlichen Gehirn. Die Metabolitbefunde machen darüber hinaus einen Einfluß von Aldosteron auf den cerebralen Energiestoffwechsel wahrscheinlich.

F. Zusammenfassung

30 Patienten, die sich wegen eines Großhirntumors einer Operation unterziehen mußten, wurden prä- und postoperativ zur Prophylaxe und Therapie des Hirnödems mit 10 mg Aldosteron/die, entsprechend 150-200 µg/kg Körpergewicht, behandelt.

25 Patienten mit vergleichbaren Grunderkrankungen dienten als Kontrollkollektiv. Sie erhielten präoperativ keine Medikamente zur Hirnödemprophylaxe. Zur Beurteilung eines Therapieerfolges wurden neben der Kontrolle klinischer Daten biochemische Analysen von intraoperativ gewonnenen Gewebeproben durchgeführt.

Im Unterschied zu der Kontrollgruppe ließen sich bei den mit Aldosteron behandelten Patienten folgende Befunde erheben:

1. Der Wasser- und Natriumgehalt war sowohl in der Hirnrinde wie auch im Mark signifikant vermindert.
2. Die Aktivität des Condensing Enzyme war in der Hirnrinde signifikant erhöht.
3. Der Pyruvatgehalt zeigte eine signifikante Verminderung in der Hirnrinde.
4. Der klinische Zustand der Patienten war deutlich gebessert. Dies zeigte sich vor allem während des postoperativen Verlaufs in einer beschleunigten Rekonvaleszenz. Die postoperative Komplikationsrate und die notwendige Verweildauer auf der Intensivstation waren deutlich vermindert.
5. Die Aldosterontherapie zeigte trotz der hohen Dosierung

keine ernsten Nebenwirkungen. Das postoperative Ausscheidungsprofil der Patienten läßt im Gegenteil den Schluß zu, daß der auch aus der Allgemein Chirurgie bekannte postoperative Aldosteronismus durch exogenes Aldosteron nicht verstärkt wird.

G. Literaturverzeichnis

1. Adachi, M., Feigin, I.: Cerebral edema and the water content of normal white matter. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29: 446 (1966)
2. Adachi, M., Budzilovich, G., Ogata, J.: Edema of the grey matter of the human brain. J. Neuropath, exp. Neurol. 30: 206 (1971)
3. Aleu, F.P., Katzman, R., Terry, R.D.: Fine structure and electrolyte analysis of cerebral edema induced by alkyl tin intoxication. J. Neuropath, exp. Neurol. 22: 403 (1963)
4. Aleu, F.P., Edelman, I., Katzman, R., Scheinberg, L.C.: Ultrastructural and biochemical analysis in cerebral edema associated with experimental mouse gliomas. J. Neuropath. exp. Neurol. 23: 253 (1964)
5. Aleu, F., Samuels, S., Ransohoff, J.: The pathology of cerebral edema associated with gliomas in man. J. Pathology, 48: 1043 (1966)
6. Andersson B., Dallman, M., Olsson, K.: Evidence for a hypothalamic control of renal sodium excretion. Acta Phys. Scand. 75: 496 (1969)
7. Atkinson, D.E., Hathaway, J.A., Smith, E.C.: Kinetics of regulatory enzymes, kinetic order of the yeast di-phosphorydine nucleotide isocitrate dehydrogenase reaction and a model for the reaction. J. Biol. Chem. 240: 2682 (1965)
8. Atkinson, D.E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. Biochemistry 7: 4030 (1968)

9. Atkinson, D.E.: Regulation of enzyme activity.
Am. Rev. Biochem. 35 : 85 (1966)
10. August, J.T., Nelson, D.H., Thorn, G.W.: Response of
normal subjects to large amounts of aldosterone.
J. clin. Inv. 37: 1549 (1958)
11. Baethmann, A., Koczorek, Kh.R., Reulen, H.J., Wesemann, W.,
Hofmann, H.F., Angstwurm, A., Brendel, W.: Die Beein-
flussung des traumatischen Hirnödems durch Aldosteron,
Aldosteronantagonisten und Dexamethason im Tierexper-
iment. In: Bücherl, E.S. et al. (Eds.): Postoperative
Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes.
Schattauer Stuttgart - New York: 163 (1968)
12. Baethmann, A., Wesemann, W., Brendel, W.: Enzymaktivitäten
in der Großhirnrinde adrenaletomierter Ratten und ihre
Beeinflussung durch Aldosteron und Dexamethason.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, R 37 (1968)
13. Baethmann, A., Lanksch, W., Schmiedek, P.: Formation and
treatment of cerebral edema. Neurochirurgia 17: 37 (1974)
14. Baethmann, A., Van Harreveld, A.: Physiological and bio-
chemical findings in the central nervous system of
adrenalectomized rats and mice. In: Reulen, H.J.,
Schürmann, K. (Eds.): Steroids and Brain Edema,
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York,:
195 (1972)
15. Baethmann, A.: Das metabolische Hirnödem, Habilitations-
schrift 1974
16. Baethmann, A.: Die Störung des Kationentransportes beim
Hirnödem. Inauguraldissertation 1968
17. Bakay, L.: The extracellular space in brain tumors.
I. Morphological Considerations. Brain, 93: 693 (1970)

18. Bartko, D., Reulen, H.J., Koch, H., Schürmann, K.:
Effect of dexamethason on the early edema following
occlusion of the middle cerebral artery in cats. In:
Reulen, H.J., Schürmann, K. (Eds.): Steroids and
Brain Edema, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg -
New York: 127 (1972)
19. Beks, J., Doorenbos, H., Walstra, G.: Clinical experiences
with neurosurgical patients. In: Reulen, H.J., Schür-
mann, K. (Eds.): Steroids and Brain Edema. Springer-
Verlag, Berlin - Heidelberg - New York : 233 (1972)
20. Benson, V.M., McLaurin, R.L. Faulkes, E.C.: Traumatic
cerebral edema. Arch. Neurol. 23: 179 (1970)
21. Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Ver-
lag Chemie Weinheim/Bergstraße (1970)
22. Biglieri, E.: Studies on the expanded extracellular fluid
and the responses to various stimuli in primary al-
dosteronism. Amer. J. Med. 30: 564 (1961)
23. Buchborn, E., Edel, H.: Akutes Nierenversagen. In: Handbuch
der Inneren Medizin, Bd. 8/2 : 1017,
herausgeg. von H. Schwiegk, Springer-Verlag, Berlin -
Heidelberg - New York (1968)
24. Burstyn, P.G., Horrobin, D.F.: Possible mechanism of action
for aldosterone induced hypertension. Lancet 973 (1970)
25. Brendel, W. und Reulen H.J.: Die Kälteschwellung des
Gehirns. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 308 : 903 (1964)
26. Cantu. R.C., Amir-Ahmadi, H., Prieto, A.: Evaluation of the
increased risk of gastrointestinal bleeding following
intracranial surgery in patients receiving high steroid
dosages in the immediate postoperative period.
Int. Surg. Dig. 50: 325 (1968)

27. Clasen, R.A., Cooke, P.M., Randolfi, S., Carnecki, G.:
The effects of focal freezing on the central nervous
system. Pre. St. Luke Hosp. Med. Bull. 2: 36 (1963)
28. Conn, J.W.: Clinical characteristics of primary aldosteronism.
Amer. J. of Surg. 107: 159 (1964)
29. Coppage, jr., W., Island, D., Cooner, A., Liddle, G.:
The metabolism of aldosterone in normal subjects and in
patients with hepatic cirrhosis. J. clin. Inv. 41: 1672 (1962)
30. Cottier, P., Weller, J., Hoobler, S.: Effect on an intra-
venous sodium chloride load on renal hemodynamics and
electrolyte excretion in essential hypertension.
Circulation 17 : 750 (1958)
31. Crabbe, J.: The sodium retaining action of aldosterone.
Editions Arsacia Presse Acad. Eur., Brüssel (1963)
32. Dawborn, I. K.: The effect of prolonged intravenous in-
fusion of aldosterone in a normal human subject.
The Med. J. of Australia, 1: 1079 (1969)
33. Delbrück, A., Zebe, E., Bücher, Th.: Über Verteilungsmuster
von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels im
Flugmuskel, Sprungmuskel und Fettkörper von *Locusta*
migratoria und ihre cytologische Zuordnung.
Biochemische Z. 331: 273 (1959)
34. Distler, A., Just, H.J., Philipp, Th.: Untersuchungen zur
Pathogenese des Hochdruckes bei primärem Aldosteronismus.
Deutsche Med. Wschr. 98: 100 (1973)
35. Edelmann, I.S., Fanestil, D.D.: Mineralcorticoids, In:
G. Litwack (Ed.): Biochemical Actions of Hormones.
Academic Press, New York, 1: 321 (1970)

36. Eigler, J.: Nierenfunktion bei Allgemeinerkrankungen:
Hypokaliämische Nephropathie. In: Siegenthaler, W. (Ed.):
Klinische Pathophysiologie, Thieme-Verlag, Stuttgart:
790 (1970)
37. Fanestil, D.D., Hermann, T.S., Fimognari, G.M., Edelman, I.S.:
Oxidative metabolism and aldosterone regulation of
sodium transport. Biochim. Biophys. Acta (Amst.):
177 (1968)
38. Fisher, C.E., Woo, J. Horton, R.: Effect of spiro-lactone on
aldosterone and renin in normal man and in primary
aldosteronism. Clin. Res. 20, 2: 217 (1972)
39. Fimognari, G.M. Porter, G.A., Edelman, I.: The role of the
tricarboxylic acid cycle in the action of aldosterone
on sodium transport. Biochim. Biophys. Acta (Amst.)
135: 89 (1971)
40. Foroglou, Ch., Dolivo, M., Zander, E. u. Foroglou, E.:
Etude de l'oedeme cerebrale en microscopie electronique.
Brain Research 38: 267 (1972)
41. Fujita, S., Ueda, T., Yagi, M.: Detection of experimental
and clinical brain edema using an electrical impedance
method. J. Neurosurg. 37:156 (1972)
42. Fregly, M.J., Kim, K.J., Hood, C.J.: Development of hyper-
tension in rats treated with aldosterone acetate. Toxi-
col. and Appl. Pharm. 15: 229 (1969)
43. Funder, J., Wieth, J.O.: Potassium, sodium and water in normal
human red blood cells, Scand. J. clin. Lab. Invest.
18: 167 (1966)
44. Galicich, J.H., French, L.A.: Use of dexamethasone in treat-
ment of cerebral edema resulting from brain tumors and
brain surgery. Amer. Prac. Dig. Treatm. 12: 169 (1961)

45. Gänshirt, H., Tönnis, W.: Durchblutung und Sauerstoffverbrauch des Hirns bei intrakraniellen Tumoren.
Deutsch. Z. Nervenheilkunde 174: 305 (1956)
46. Goldsmith, C., Rector, R., Seldin, D.: Evidence for a direct effect of serum sodium concentration on sodium re-absorption. J. clin. Inv. 41: 850 (1962)
47. Goebell, H., Pette, D.: Die intrazelluläre Verteilung von DPN- und TPN-spezifischer Isocitrat-Dehydrogenase.
Enzymologia biol. et clin. 8: 161 (1967)
48. Handler, J.S., Preston, A.S., Orloff, J.: The effect of aldosterone on glycolysis in the urinary bladder of the toad. J. Biol. Chem. 249: 3199 (1969)
49. Henn, F.A., Haljamäe, H., Hamberger, A.:
Glial cellfunction: Active control of extracellular K^+ -concentration. Brain Res. 43: 437 (1972)
50. Herzog, O., Levy, W., Scheinberg, L.: Biochemical and morphological studies of cerebral edema associated with intracerebral tumors in rabbits. J. Neuropath. Exp. Neurol. 24: 244 (1965)
51. Hirano, A., Zimmerman, H.M. u. Levine, S.: Fine structure of cerebral fluid accumulation. Arch. Neurol. 11: 632 (1964)
52. Hofmann, H.F., Reulen, H.J.: Untersuchungen über Wasser- und Elektrolytstörungen beim experimentellen traumatischen Hirnödem. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 302: 151 (1963)
53. Jangaard, N., Unkeless, J., Atkinson, D.E.: The inhibition of citrate synthase by adenosine triphosphate.
Biochim. Biophys. Acta, 151: 225 (1968)

54. Johnston, C.I., Davis, J., Robb, C., Mackenzie, J.:
Plasma renin in chronic experimental heart failure
and during renal sodium "escape" from mineralcorti-
coids. *Circul. Res.* 22: 113 (1968)
55. Kaasik, A.E., Nilsson, L., Siesjö, B.K.: The effect of
asphyxia upon the lactate, pyruvate and bicarbonate
concentrations of brain tissue and cisternal CSF, and
upon the tissue concentrations of phosphocreatine and
adenine nucleotides in anesthetized rats. *Acta Physiol.*
Scand. 78: 358 (1970)
56. Kassirer, J.P., Appleton, F.M., Chazam, J.A., Schwarz, W.:
Aldosterone in metabolic alkalosis, *J. clin. Inv.*
47: 15 (1967)
57. Katzman, R., Aleu, F., Wilson, C.: Further observations on
triethyl tin edema. *Arch. Neurol.* 9: 178 (1963)
58. Kinne, R., Kirsten, R.: Der Einfluß von Aldosteron auf die
Aktivität mitochondrialer und cytoplasmatischer Enzyme
in der Rattenniere. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*
300: 244 (1968)
59. Kirsch, W., Leitner, J.: Glycolytic metabolites and co-fac-
tors in human cerebral cortex and white matter during
complete ischemia. *Brain Res.* 4: 358 (1967)
60. Kirsten, E., Kirsten, R.: Increased activity of enzymes of
the tricarboxylic acid cycle in response to aldosterone
in the toad bladder. *Pflügers Archiv ges. Physiol.* 300
213 (1968)
61. Kirsten, E., Kirsten, R., Sharp, G.W.G.: Effects of sodium
transport stimulating substances on enzyme activities
in the toad bladder. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*
316: 26 (1970)

62. Kirsten, R., Kirsten, E.: The redox state of pyridine nucleotides in the renal response to aldosterone.
Amer. J. Physiol., 223: 229 (1972)
63. Klatzo, I.: Neuropathological aspects of brain edema.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 26: 1 (1967)
64. Krück, F.: Biologischer Nachweis eines humoralen natriuretischen Prinzips im Urin gesunder Menschen, Klin. Wschr. 45: 30 (1967)
65. Krück, F.: Stressbedingte humorale Reaktionen, In: Bücherl, E.S. et al. (Eds.): Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Schattauer-Verlag Stuttgart: 3(1968)
66. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.; Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Thieme-Verlag Stuttgart; 91 (1970)
67. Langfitt, J.W.: Possible mechanism of action of hypertonic urea in reducing intracranial pressure. Neurology 11: 196 (1961)
68. Leaf, A.: Cell swelling. Circulation, 48: 455 (1973)
69. Lipton, P.: Effect of changes in osmolarity on sodium transport across isolated toad bladder. Amer. J. Physiol., 222: 4, 821 (1972)
70. Llaurodo, J.G.: Clinical implications of postoperative transient aldosteronism. J. Amer. Med. Ass. 167: 1229(1955)
71. Ljunggren, B., Schutz, H., Siesjö, B.K.: Changes in energy state and acid-base parameters of the rat brain during complete compression ischemia. Brain Res. 73:277 (1974)
72. Lowry, O.H., Passonneau, J.V.: The relationship between substrates and enzymes of glycolysis in brain. J. Biol. Chem. 239: 31 (1964)

73. Lowry, O.H., Passonneau, J.V. Hasselberger, F.K., Schulz, D.W.:
Effect of ischemia on known substrates and co-factors
of the glycolytic pathway in brain. J. Biol. Chem.
239: 18 (1964)
74. McLaurin, R.L.: Metabolic changes accompanying head injury.
Clin. Neurosurg., 12: 143 (1966)
75. McQueen, J.D., Jeanes, D.: Dehydration and rehydration of
the brain with hypertonic urea and mannitol. J. Neuro-
surg. 21:118 (1964)
76. Maxwell, R.E., Long, D.M., French, L.A.: The clinical effects
of a synthetic glucocorticoid used for brain edema in
the practice of neurosurgery. In: Reulen, H.J., Schür-
mann, K. (Eds.): Steroids and Brain Edema. Springer-
Verlag Berlin - Heidelberg - New York: 219 (1972)
77. Medzihradsky, F., Nandhasri, P.S., Idoyaga-Vargas, V.,
Sellinger, O.Z.: A comparison of the ATPase activity
of the glial cell fraction and the neuronal perikaryal
fraction isolated in bulk from rat cerebral cortex.
J. Neurochem. 18: 1599 (1971)
78. Moore, F.D.: Metabolic care of the surgical patient.
Philadelphia: W.B. Saunders, 1011 (1959)
79. Olesen, J.: Total CO₂, lactate and pyruvate in brain biopsies
taken after freezing the tissue in situ. Acta Neurol.
Scand. 46: 141 (1970)
80. O'Malley, B.W.: Mechanisms of action of steroid hormones.
New Engl. J. Med. 284 : 370 (1971)
81. Pappius, H.M.: Biochemical Aspects of Brain Swelling.
"Scientia", 103: (1968)

82. Pappius, H., Dayes, L.A.: Hypertonic urea: Its effect on the distribution of water and electrolytes in normal and edematous brain tissue. Arch. Neurol. 13: 395 (1965)
83. Pappius, H.M., McCann, W.P.: Effects of steroids on cerebral edema in cats. Arch. Neurol. 20; 207 (1969)
84. Perret, G.E., Kernohan, J.W.: Histopathologic changes of brain caused by intracranial tumors (socalled edema or swelling of the brain) J. Neuropath. Exp. Neurol. 2; 341 (1943)
85. Porter, G.A. Bogoroch, R., Edelman, I.S.: On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport: The role of RNA synthesis. Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 52:1326 (1964)
86. Rasmussen, T., Gulati, D.: Cortisone in the treatment of post-operative brain edema, J. Neurosurg. 19 : 535 (1962).
87. Rector, J., Martinez-Maldonado, M., Kurtzman, N.H., Seldin, D.: Site of formation of the natriuretic hormone. Amer. Soc. Nephrol.: 55 (1967) (Abstract)
88. Reulen, H.J., Medzihradsky, F., Enzenbach, R., Marguth, F., Brendel, W.: Electrolytes, fluids and energy metabolism in human cerebral edema. Arch. Neurol., 21: 517 (1969)
89. Reulen, H.J., Aigner, P., Brendel, W., Messmer, K.: Intra- und extrazelluläre Elektrolytveränderungen während Hypothermie bis 0 °C und Wiedererwärmung. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 281: 73 (1964)
90. Reulen, H.J., Baethmann, A., Hofmann H.F.: Disturbance of the active transport of sodium and potassium as a cause of cerebral oedema and its treatment. Excerpta Med. Amst. 110: 266 (1966)

91. Reulen, H.J., Brendel, W., Pathophysiologie und Therapie des posttraumatischen Hirnödems, Mels. Med. Mitteilungen 39: 177 (1965)
92. Reulen, H.J.; Vor- und Nachteile der osmotischen Therapie des Hirnödems. Zbl. Neurochir. 26: 232 (1965)
93. Reulen, H.J., Steude, U., Brendel, W.: Die Blutdruckabhängigkeit des cerebralen Energiestoffwechsels bei extracorporalem Kreislauf. Thoraxchir. 14: 413 (1966)
94. Reulen, H.J., Steude, U., Brendel, W., Hilber, C., Prusiner, S.: Energetische Störung des Kationentransportes als Ursache des intrazellulären Hirnödems. Acta Neuroch. 22: 129 (1970)
95. Reulen, H.J., Hadjidimos, A., Schürmann, K.: The effect of dexamethasone on water and electrolyte content and on rCBF in perifocal brain edema in man. In: Reulen, H.J., Schürmann, K. (Eds.): Steroids and Brain Edema, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, : 239 (1972)
96. Ridge, J.W.: Hypoxia and the energy charge of the cerebral adenylate pool. Biochem. J., 127: 351 (1972)
97. Rovner, D.R., Conn, J.W., Knopf, R.F., Cohen, E.L., Hsueh, M.T.Y.: Nature of renal escape from the sodium retaining effect of aldosterone in primary aldosteronism and in normal subjects. J. Clin. Endocr. Metab. 25: 53 (1965)
98. Rohrschneider, I., Schinko, I., Schmiedek, P.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Zona glomerulosa des Hundes nach Behandlung mit Spirolacton. Res. exp. Med. 159: 321 (1973)
99. Scheinberg, L.C., Herzog, I., Taylor, J.M., Katzman, R.: Cerebral edema in brain tumors: Ultrastructural and biochemical studies. Ann. N.Y. Acad. Sci. 159: 509 (1969)

100. Scheler, F.: Postop. Störungen der Nierenfunktion.
In: Bücherl, E.S. et al. (Eds.): Postoperative
Störungen des Electrolyt- und Wasserhaushaltes,
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York: 73 (1968)
101. Schmiedek, P.: Die Entwicklung und Erprobung einer Kryo-
stanze zur Gewinnung von Hirngewebe für die Bestimmung
labiler Metabolite. Inaugural-Dissertation, München (1971)
102. Schmiedek, P., Baethmann, A., Brendel, W., Schneider, E.,
Enzenbach, R., Marguth, F.: Treatment of cerebral
edema in man with spirolactone. In Brock, Dietz:
Intracranial Pressure, Springer-Verlag, Berlin -
Heidelberg - New York: 254 (1972)
103. Shenkin, H.A., Bouzarth, W.F., Tatsumi, T.: Analysis of body
water compartments in postoperative craniotomy patients.
I. Effect of craniotomy alone. J. Neurosurg. 28:417 (1968)
104. Schmidt, E., Schmidt, F.: Enzymmuster menschlicher Gewebe.
Klin. Wschr. 38:957 (1960)
105. Shinichiro, Kubo: Clinical studies on the role of aldosterone
concerning the edema formation in chronic congestive
heart failure. Jap. Circ. 35: 1183 (1971)
106. Siegel, A.B., Studer, K.R., Potchen, E.J.: Effect of Dexa-
methasone on triethyl tin induced edema and the early
edema in cerebral ischaemia. In: Reulen, H.J., Schürmann,
K. (Eds): Steroids and Brain Edema. Springer-Verlag,
Berlin - Heidelberg - New York, : 113 (1972)
107. Siegenthaler, W., Dowdy, A., Luetscher, U.: Determination of
the secretion rate of Aldosterone in normal man by
use of 7-³H-d-Aldosterone and acid hydrolysis of urine.
J. cli, Endocr. 22: 172 (1962)

108. Siesjö, B.K., Nilsson, L.: The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the cat brain. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 27: 83 (1971)
109. Stastny, F.: Hydrocortison as a possible inductor of Na/K-ATPase in the chick embryo cerebral hemispheres. *Brain Res.* 25: 397 (1971)
110. Strauss, M., Earley, L.: An inquiry into the role of "sodium retaining steroids" in the homeostasis of body sodium in man. *Trans. Ass. Amer. Phycns.* 72: 200 (1959)
111. Swaneck, G., Chu, L.L.H., Edelman, I.S.: Stereospecific binding of aldosterone to renal chromatin. *J. Biol. Chem.* 245: 5382 (1970)
112. Tanz, R.D.: Studies on the inotropic action of aldosterone on isolated tissue preparations; including the effects of pH, ouabain and SC-8109. *J. Pharm. Exp. Ther.* 135: 71 (1962)
113. Tarazi, R.C., Ibrahim, M.M., Bravo, E.L. Dustan, H.P.: Hemodynamic characteristics of primary aldosteronism. *New Engl. J. Med.* 298: 1330 (1973)
114. Toughstone, J., Kasparow, M., Hughes, P., Horwitz, M.: Corticosteroids in human brain, *Steroids* 7: 205 (1966)
115. Tutt, H.P., Pappius, H.M.: Studies on the mechanism of action of steroids in traumatized brain. In: Reulen, H.J., Schürmann, K. (Eds.): *Steroids and Brain Edema*, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York: 147 (1972)
116. Ule, G., Kolkmann, W.: Zur Ultrastruktur des perifokalen und histotoxischen Hirnödems bei der Ratte. *Acta Neuropath.* 1: 519 (1962)

117. Van Harreveld, A., Collewyn, H., Malhorta, S.:
Water, electrolytes and extracellular space in hydrated
and dehydrated brains. Amer. J. Physiol. 210:251(1966)
118. Weis, K.H.: Einfluß der Narkose auf den postoperativen Ver-
lauf. In: Bücherl E.S. et al. (Eds.): Postop. Störungen
des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Schattauer Verlag
Stuttgart - New York: 29 (1968)
119. Wesemann, W., Pia, H.W.: Aldadiene-Kalium in der Neuro-
chirurgie. In: Bücherl E.S. et al. (Eds.): Postop.
Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes.
Schattauer Verlag Stuttgart - New York: 259 (1968)
120. Wise, B.L.: Fluid and electrolytes in neurological surgery.
Springfield III: W.B. Saunders: 1011 (1959)
121. Withrow, C.D., Woodbury, D.M.: Some aspects of the pharma-
cology of adrenal steroids and the central nervous
system. In: Reulen, H.J., Schürmann, K. (Eds.):
Steroids and Brain Edema. Springer-Verlag, Berlin -
Heidelberg - New York
122. Wolff, H.P., Koczorek, K.R., Buchborn, E.: Pathophysiologie
und klinische Untersuchungen über sekundären Hyperal-
dosteronismus. Schweiz. med. Wschr. 87: 163 (1957)
123. Wolff, H.P., Bette, H., Blaise, G., Düsterdieck, G.,
Jahnecke, J., Kobayashi, T., Krück, F., Lommer, D.,
Schieffer, H.: Role of aldosterone in edema formation
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139: 285 (1966)
124. Woodbury, D.M.: Biochemical effects of adrenocortical steroids
on the central nervous system. In: A. Lajtha (Ed.):
Handbook of Neurochemistry, Plenum Press 7: 255 (1972)

125. Zimmerman, E., Casey, J.H., Flock, H.S., Bichel, E.:
Excretion of aldosterone by the postoperative
patient. Surg. Forum. 6: 3 (1955)
126. Zülch, K.J.: Neuropathological aspects and histological
criteria of brain edema and brain swelling. In:
Klatzo, I., Seitelberger, F. (Eds.): Brain Edema,
Springer-Verlag, Wien-New York: 95 (1967)

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes an seinem Institut.

Für die Anregung zu dieser Arbeit und die Einführung in die Thematik gilt mein Dank Herrn Prof Dr. R. Enzenbach und Herrn Dr. P. Schmiedek.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. F. Marguth, Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Kazner, Herrn Dr. W. Jacoby und Herrn Dr. O. Gratzl von der Neurochirurgischen Universitätsklinik verpflichtet für ihre Unterstützung bei der Auswahl der Patienten und die freundliche Überlassung der intraoperativ gewonnenen Gewebeproben. Den Schwestern und Pflegern der Klinik gilt mein Dank für ihre Mithilfe bei der Betreuung der Patienten.

Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Baethmann und Herrn Dr. P. Schmiedek habe ich für wichtige Hinweise während der Durchführung der Arbeit und für die kritische Durchsicht des Manuskriptes zu danken.

Für hervorragende technische Assistenz danke ich Frä. G. Brons, Frä. A. Gruber, Frau R. Hößl, Frä. I. Hoffmann und Frä. F. v. Meding.

Die Arbeit wurde zum Teil durch ein Promotionsstipendium des Ev. Studienwerkes Villigst gefördert.

Lebenslauf

Am 3.4.1949 bin ich als Sohn des Dipl.-Ing. Erwin Oettinger und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Krückl in Esslingen am Neckar geboren.

Schulausbildung:

- 1955 - 1959 Besuch der Volksschule in Esslingen
- 1959 - 1967 Besuch des altsprachlichen Zuges am Georgii-Gymnasium in Esslingen
- 16. 6. 1967 Termin der Reifeprüfung

Studium:

- WS 1967/68 Vorklinisches Studium an der Universität Tübingen
- WS 1970
- Herbst 1968 Vorphysikum
- Frühjahr 70 Physikum
- SS 1970 1. klinisches Semester an der Universität Wien
- WS 1970 2. und 3. klinisches Semester an der Universität Zürich
- SS 1971
- WS 71/72 - Abschluß des Studiums an der Universität München
- WS 72/73

Famulaturen wurden an der Med. Klinik des Städt. Krankenhauses Esslingen, am Prinses Irene Ziekenhuis Almelo/Holland, an der Chirurgischen Klinik B des Kantonsspitals Zürich und an der Chirurgischen Klinik des Kreiskrankenhauses Starnberg abgeleistet.

- 2. 7. 1973 Termin des Staatsexamens
- 25.7. 1973 ECFMG - Examen

Medizinalassistentenzeit:

- 1. 11.1973 II. Medizinische Klinik der Universität München
- 28.2.1974
- 1. 3. 1974 Chirurgische Universitätsklinik und Institut für Chirurgische Forschung München
- 31.10. 74
- 11.11.1974 Approbation als Arzt

Zur Zeit arbeite ich als wissenschaftlicher Angestellter des Sonderforschungsbereiches 51 der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Institut für Chirurgische Forschung in München.

